

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN
ULTRASONOLOGIA IN MEDICINA UMANA E VETERINARIA
ciclo XXI

settore concorsuale di afferenza 06/I1
settore scientifico disciplinare MED/36

Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound Surgery:
study of potential applications in skeletal diseases
example n.1 – osteoid osteoma

Presentata da
Dr Alberto Bazzocchi

Coordinatore Dottorato
Prof. Luigi Bolondi

Relatori
Dr Fabio Piscaglia
Prof. Giuseppe Battista

esame finale 2013

Abstract

ENG

Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound Surgery (MR-g-FUS) is a minimally invasive treatment guided by the most sophisticated imaging tool available in today clinical practice. Both imaging and therapeutic sides of the equipment are based on non-ionizing energy. This technique is a very promising option as potential treatment of several pathologies, including skeletal disorders. Osteoid osteoma is considered a benign lesion of the bone, and it usually affects young patients. Although the origin and evolution of the disease have not been completely understood, the treatment of choice was found in thermal ablation by continuous radiofrequency under CT guidance (CT-g-RFA). This work aimed at the evaluation of the efficacy, the effects and the safety of MR-g-FUS in the treatment of osteoid osteoma. Patients enrolled for MR-g-FUS treatment of osteoid osteoma were included, as well as a control group made up of patients routinely submitted to CT-g-RFA. Only patients with a minimum follow-up period of 18 months were considered (6 and 24 patients, for MR-g-FUS and CT-g-RFA respectively). Two patients had been previously excluded from MR-g-FUS, because of claustrophobia (2/8 patients). All treatments were concluded with technical and clinical success. No complications or adverse events were registered. The mean duration of an entire MR-g-FUS procedure was $40(\pm 21)$ min, and all patients were discharged after 12-24 h. The interventional procedures took the patients from pre-treatment VAS ranging 6-10 to post-treatment score 0 (removing drugs). No patient showed persistence or recurrence of the disease during the follow-up. Despite the neurolysis carried out by MR-g-FUS, the nidus presented with still active vascularization at imaging follow-up in over 70% of lesions undergoing MR-g-FUS (4/6 patients). Results achieved by extending the analysis to more recently recruited patients confirm data as preliminarily reported. MR-g-FUS seems to be effective and safe in the treatment of symptoms related to osteoid osteoma.

ITA

La chirurgia con ultrasuoni focalizzati guidati da MRI (MR-g-FUS) è un trattamento di minima invasività, guidato dal più sofisticato strumento di imaging a disposizione, che utilizza a scopo diagnostico e terapeutico forme di energia non ionizzante. Le sue caratteristiche portano a pensare un suo possibile e promettente utilizzo in numerose aree della patologia umana, in particolare scheletrica. L'osteoma osteoide affligge frequentemente pazienti di giovane età, è una patologia benigna, con origine ed evoluzione non chiare, e trova nella termoablazione con radiofrequenza continua sotto guida CT (CT-g-RFA) il suo trattamento di elezione. Questo lavoro ha valutato l'efficacia, gli effetti e la sicurezza del trattamento dell'osteoma osteoide con MR-g-FUS. Sono stati presi in considerazione pazienti arruolati per MR-g-FUS e, come gruppo di controllo, pazienti sottoposti a CT-g-RFA, che hanno raggiunto un follow-up minimo di 18 mesi (rispettivamente 6 e 24 pazienti). Due pazienti erano stati esclusi dal trattamento MR-g-FUS per claustrofobia (2/8). Tutti i trattamenti sono stati portati a termine con successo tecnico e clinico. Non sono state registrate complicanze o eventi avversi correlati all'anestesia o alle procedure di trattamento, e tutti i pazienti sono stati dimessi regolarmente dopo 12-24 ore. La durata media dei trattamenti di MR-g-FUS è stata di 40 ± 21 min. Da valori di score VAS pre-trattamento oscillanti tra 6 e 10 (su scala 0-10), i trattamenti hanno condotto tutti i pazienti a VAS 0 (senza integrazioni farmacologiche). Nessun paziente ha manifestato segni di persistenza di malattia o di recidiva al follow-up. Nonostante la neurolisi e la risoluzione dei sintomi,

la perfusione del nidus è stata ritrovata ancora presente in oltre il 70% dei casi sottoposti a MR-g-FUS (4/6 pazienti). I risultati derivati da un'analisi estesa a pazienti più recentemente arruolati confermano questi dati. Il trattamento con MR-g-FUS sembra essere efficace e sicuro nel risolvere la sintomatologia dell'osteoma osteoide.

Prefazione.....	5
Introduzione	6
Obiettivo.....	9
Metodo	10
Risultati	13
Discussione	15
Conclusioni	19
Iconografia	23
<i>Riconoscimenti</i>	32

Prefazione

L'interesse per questo argomento deriva da una serie di considerazioni intorno alla medicina, che possono risultare alquanto noiose, ma che desidero menzionare.

La *restitutio ad integrum* è un obiettivo ideale, da perseguire, ma non raggiungibile a tutti gli effetti dalla scienza medica. È fondamentale comprendere quindi che in medicina si può solamente curare, "riparare". D'altra parte, in alcune circostanze, e probabilmente molto di rado, questo "aggiustare" può persino portare a un esito "bizzarro", migliore, o più efficace in termini di vita e di sopravvivenza, rispetto allo stato di integrum iniziale. Per questo e per altri motivi si può pensare che l'accanimento nella ricerca o nel ripristino della perfezione naturale originaria meriti critiche, indipendentemente dalle questioni di natura filosofica e dall'etica. Il sistema scheletrico, nella sua anatomia, fisiologia e patologia, rappresenta uno dei più chiari esempi a disposizione di questa visione, dalla "semplicità" di una frattura ossea alla "complessità" di una malattia immunologica.

La definizione di malattia è fondata sull'alterazione e sulla disfunzione del normale. La ricerca di una definizione per una condizione ritenuta patologica va al di là delle necessità classificative e accademiche. La delimitazione di uno stato fisico o psichico descritta da un insieme di segni e da un'architettura semeiotica permette il riconoscimento ripetibile di tale stato, la codifica di una terapia, e un'analisi scientifica valida dell'argomento. La conoscenza del normale rispetto al non-normale, e del generale rispetto al particolare, e il variabile baricentro di queste due coscienze, restano tuttora cardine della medicina, anche di quella cosiddetta "personalizzata", o da personalizzare.

Indipendentemente dal metodo scientifico, la ricerca nella definizione, nella diagnosi e nel trattamento delle malattie si fonda sulle ipotesi, sulle evidenze e, talvolta anche con eccessivo trasporto, sugli strumenti che la scienza in generale mette a disposizione per verificare tali ipotesi e rilevare tali evidenze. Questo scorrere infinito della conoscenza medica sulla catena della tecnologia, sia essa biologica o di altra origine, non è sempre progressivo o additivo. L'utilizzo e lo sfruttamento di uno strumento che è stato inventato o "scoperto", dopo una fase iniziale di diffidenza o di entusiasmo collettivo si conclude sempre con un esito imprevedibile. In altri termini, uno strumento medico, può rivelarsi fondamentale per identificare una condizione patologica, che sarebbe altrimenti rimasta sconosciuta o misconosciuta, ma può essere successivamente ridotto nel suo utilizzo, o del tutto abbandonato. Nella maggior parte dei casi, questi strumenti rimangono e trovano una collocazione, anche se talvolta sostituiti, oscurati, schiacciati o soffocati da altri, spesso dalle novità. Solamente il lungo corso del tempo porta a dare ragione della loro fine, integrata o integrante nell'evoluzione della medicina.

L'imaging è un fondamentale della medicina moderna e uno degli strumenti di base dell'attuale semeiologia e semeiotica. Esso concorre dinamicamente alla definizione delle malattie e alla loro gestione, diagnostica e terapeutica, invadendo anche il campo della prognosi in termini di stima e determinazione. Il più importante elemento di dinamicità consiste nel suo ruolo, che non è sempre esistito, che non è rimasto il medesimo, e che continuerà a cambiare. Poco più di un secolo fa, la medicina poteva fare a meno della diagnostica per immagini, naturalmente senza avere occhi per vedere i tanti elementi che la Radiologia ha saputo dimostrare. Oggi, lo strapotere della diagnostica per immagini si può qualificare ma soprattutto quantificare sotto ogni punto di vista, di ricerca, di assistenza clinica e addirittura di tematiche medico-legali. Domani? È molto facile immaginare che l'imaging rimarrà un pilastro della medicina, ma del tutto rimodellato nelle sue forme e funzioni.

Questa officina della scienza medica umana ma non solo, la Radiologia, è stata in grado di dare e sostenere un impulso di ricerca e di supporto alla pratica clinica impressionante. Ma è l'obiettivo e il futuro della medicina quello di "vedere" le malattie? Oppure è l'atteggiamento più sofisticato, sofisticabile, utile e praticabile che al momento si possa avere o ricercare, con l'imaging appunto?

Probabilmente, in futuro certe aree mediche taglieranno fuori metodi di studio, altre branche abbandoneranno alcune tecniche per immagini, altre ancora addirittura l'intero pacchetto diagnostico fornito dall'imaging. E questo potrebbe accadere in aree dove attualmente l'imaging è molto popolare, fondamentale. Il ribilanciamento del suo ruolo a distanza si definirà in un panorama sensibilmente diverso da quello attuale, dove l'imaging presta servizio. Il suo progresso, vulcanico, per quanto futuristico e orientato agli aspetti più raffinati, molecolari e funzionali delle malattie, potrà non coincidere con le reali esigenze e con gli orizzonti di quelle aree mediche che oggi ne fanno uso, o abuso. In alcuni campi, altri strumenti soppianderanno quelli di immagine, campi dove si sa già che l'imaging non è e non rappresenta l'ultimate tool, dove oggi si spende in imaging per tamponare la situazione in attesa di tempi migliori, e campi dove non lo si sa ancora.

Sul fronte "terapia", la chirurgia tradizionale, ma anche la terapia medica e farmacologica, ha ceduto terreno a tutta una scalpitante serie di proposte di trattamento cosiddette a "ridotta invasività", in buona parte rappresentate dalle procedure di radiologia interventistica, o di interventistica imaging-guidata. Se la terapia chirurgica è destinata a cambiare radicalmente, alla base, quella medica dovrà quantomeno essere significativamente riorganizzata in funzione di queste novità.

Nonostante l'apparente senso di declino e di pessimismo con il quale queste righe hanno investito la storia della chirurgia e della radiologia, classiche, riducendo ogni specializzazione all'interesse della medicina, è possibile vedere in alcune soluzioni di trattamento che si stanno delineando l'attualità del presente ma anche l'orizzonte del più lontano e perfettibile futuro.

Introduzione

Gli interventi terapeutici attuali, a sostituzione, integrazione o mediazione della terapia chirurgica e medica convenzionale, comprendono l'utilizzo di strumenti che si basano su forme di energia differenti per distruggere, modulare, rigenerare tessuti biologici, e su guide di diversa origine, frequentemente radiologica, per orientare l'energia e gli effetti del trattamento, così come per verificarli.

L'utilizzo degli ultrasuoni, storicamente, è avvenuto per applicazioni terapeutiche prima di essere sviluppato a scopi diagnostici. Nel 1927, Wood e Loomis riconobbero che gli ultrasuoni potevano produrre alterazioni permanenti nei sistemi biologici, e questo ha rappresentato un punto di partenza per tutti gli studi sulla sicurezza del loro impiego e sulle loro potenzialità terapeutiche.

L'effetto centrale e più comunemente conosciuto dell'interazione tra onde meccaniche ultrasonore e sistemi biologici è quello termico: l'assorbimento di energia ultrasonora da parte di un tessuto porta al suo riscaldamento. Più recentemente è stato dimostrato come esistano altri effetti generati sui tessuti biologici, non legati a quello termico, potenzialmente favorevoli nel trattamento della patologia umana.

In diagnostica si utilizzano ultrasuoni ad alta frequenza e bassa potenza (assenza di effetti permanenti sul corpo), mentre in terapia si usano ultrasuoni a bassa frequenza e più alta potenza (possibilità di effetti biologici permanenti). Il range delle frequenze di ultrasuoni utilizzati in terapia va da 20 kHz a 3 MHz, in una fascia inferiore all'uso diagnostico. Esiste uno spettro di variazioni biologiche che possono essere indotte da ultrasuoni, in funzione dell'intensità e della durata dell'esposizione. A bassa potenza ($\sim 100 \text{ mW cm}^{-2}$) gli effetti osservati sembrano reversibili e/o di beneficio per la biologia tissutale. A potenza molto alta ($\sim 1000 \text{ W cm}^{-2}$), gli ultrasuoni sono in grado di produrre necrosi tissutale istantanea.

Sulla base della frequenza e della potenza, gli ultrasuoni sono stati utilizzati per una serie di applicazioni mediche e non mediche. Alta frequenza (1-3 MHz), bassa potenza: separation technology – ultrasonic standing waves. Bassa frequenza (20-100 kHz), alta/intermedia potenza: odontoiatria e chirurgia (scalpet, bone cutting), sintesi di microcapsule per drug delivery. Alta frequenza (1-3 MHz), bassa/intermedia potenza: fisioterapia, bone healing, distruzione di trombi (sonothrombolysis), transdermal drug delivery (sonophoresis), favorire il drug intake delle cellule (sonoporation), drug activation (sono-dynamic therapy), e high intensity focused ultrasound (HIFU – extracorporeal, trans-rectal, vascular) [1-3].

Nonostante l'evoluzione delle conoscenze sugli ultrasuoni e sui potenziali effetti terapeutici origini lontano nel tempo, il trattamento con HIFU (o di focused ultrasound surgery [FUS]), uno dei più promettenti e integrati utilizzi degli ultrasuoni in terapia, non è diventato così diffuso e frequente come ci si potrebbe aspettare. Gli aspetti principali che ne hanno limitato l'applicazione clinica sono derivati dalla mancanza di strumenti che garantissero la precisa identificazione e caratterizzazione del target, il monitoraggio della lesione durante il trattamento, e l'identificazione dell'effetto della terapia (durante e dopo la somministrazione) [4-5].

L'imaging si è sviluppato e si sta evolvendo in tutte le sue potenzialità anatomiche, molecolari e funzionali seguendo la richiesta clinica e il supporto tecnologico. La sua funzione nel guidare i trattamenti è in

progressiva e consolidata ascesa. Le guide più pratiche e utilizzate sono la fluoroscopia, l'ecografia e la tomografia computerizzata (CT).

L'imaging di risonanza magnetica (MRI) è senza alcun dubbio ciò che abbiamo a disposizione di meno noto, meno sviluppato, e meno utilizzato. Indipendentemente da cosa di umano si voglia studiare. Nonostante le prime applicazioni mediche siano sostanzialmente contemporanee a quelle della CT (primi anni '70, ai tempi CAT e NMR), la sua evoluzione tecnologica, biologica e medica, così come commerciale, è stata sensibilmente più turbolenta, complessa e solo apparentemente, lenta. Le potenzialità del MRI tagliano trasversalmente ogni campo della medicina e ogni sistema, e si possono collocare al vertice per analisi della morfologia, della biologia molecolare, e della funzione delle strutture corporee in esame. Nonostante i notevoli vantaggi che potrebbe offrire la visione MRI nelle procedure interventistiche, esistono numerose criticità nel suo utilizzo come guida di trattamento, tra le quali i costi.

Una guida riconosciuta e relativamente affidabile per HIFU è stata trovata nell'ecografia. Tuttavia, indipendentemente dagli elementi che la tecnica può mettere in gioco in fase diagnostica, l'ecografia veste decisamente male il ruolo di strumento che permette di offrire una visione "allargata" del campo di azione, d'identificare con precisione e stabilità il target del potenziale trattamento, di monitorare con efficacia, sicurezza e panoramicità la lesione durante il trattamento e di valutarne successivamente l'efficacia e gli esiti.

MRI rappresenta una tecnica in grado di offrire un'alta risoluzione spaziale e di contrasto, del dettaglio anatomico – indipendentemente dal tipo di tessuto analizzato, e il più vasto e sofisticato spettro di marcatori biologici tissutali, al servizio di (a) una fase diagnostica completa, (b) pianificazione del trattamento e di valutazioni post-trattamento, e (c) un solido monitoraggio real-time della lesione sotto trattamento.

L'unione del trattamento di HIFU e della guida di MRI ha portato alla creazione di un sistema che si candida come strumento di chirurgia o di terapia mediata da imaging ideale per numerose patologie, nello scenario medico attuale e futuro. Nonostante questa fosse stata precedentemente teorizzata e discussa, la fusione HIFU-MRI è avvenuta nel 1991, quando nell'Università dell'Arizona fu assemblato il primo equipaggiamento di MR guided FUS (MR-g-FUS) [6]. Gli studi che seguirono su animali da esperimento furono riportati per la prima volta al International Conference of Hyperthermic Oncology nel 1992, e successivamente pubblicati [7-8]. Il primo clinical trial che testò un sistema MR-g-FUS su uomo fu condotto per fibroadenoma della mammella [9]. Il primo sistema MR-g-FUS sviluppato per uso commerciale (ExAblate 2000, InSightec, Tirat-Carmel, Israel) è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) americana per il trattamento dei fibromi uterini, e dalla Comunità Europea (CE) per il trattamento di questi ultimi e per la palliazione del dolore da metastasi ossee [10-14].

Nella letteratura scientifica, sono state descritte numerose esperienze, cliniche e pre-cliniche sperimentali, in ambito neurologico, cardiovascolare, oncologico, ginecologico, urologico, endocrinologico, e in altri minori.

Il sistema scheletrico si candida come uno dei bersagli ideali di trattamento chirurgico o medico attraverso MR-g-FUS. Il sistema scheletrico è grande e articolato, la sua patologia presenta un'incidenza notevole nella popolazione e uno spettro molto vasto (metabolico, immunologico-reumatologico, oncologico, degenerativo, infettivo, traumatologico, sportivo...). Nonostante lo scheletro appaia solidamente, quasi "monumentalmente" separato dalle restanti parti dell'organismo, la patologia che lo caratterizza è in stretti rapporti con gli altri

sistemi, con meccanismi fisiopatologici, di causa-effetto che vanno dalla semplice complessità della biomeccanica ai più raffinati percorsi molecolari, enfatizzando quindi il ruolo di tutto l'imaging, vecchio e nuovo. Oltre che nella palliazione del dolore da metastasi ossee, prime evidenze in letteratura hanno dimostrato la potenziale efficacia del trattamento con MR-g-FUS in ambito clinico oncologico (osteosarcoma, condrosarcoma, leiomiosarcoma, Ewing sarcoma, tumore a cellule giganti) e nella sindrome faccettale, così come in alcuni contesti preclinici (sarcoma, sinovectomia – ginocchio, tendinosi – tendine di Achille, ernia del disco, tessuti molli – bone-muscle interface) [15-21].

Tra le prime proposte di studio, di sviluppo, e di applicazione e introduzione clinica individuate, elaborate e discusse collegialmente dal nostro gruppo di ricerca figurano: i tumori primitivi e secondari del sistema muscolo-scheletrico, le recidive di malattia (e.g. tumore a cellule giganti, osteoblastoma, condroma, condroblastoma), condropatie, tendinosi, neuromi da amputazione, sindrome faccettale, osteoartrite delle articolazioni sacroiliache, dolore coccigeo, infezioni (e.g. protesiche), tenotomie in soggetti spastici, soluzioni integrate per accesso al trattamento etc. etc.. D'altra parte è apparsa fin da subito evidente la necessità di determinare e comprendere l'effetto termico e non-solo-termico degli ultrasuoni focalizzati sulla cartilagine, sulle strutture nervose, ma anche su tutti gli altri tessuti circostanti la sede di trattamento. Allo stesso modo, la correlazione "dose" - effetti, la standardizzazione delle procedure, l'integrazione con altre terapie, così come tutta la parte di "mediazione" a ultrasuoni delle terapie mediche sono da considerarsi argomenti estremamente importanti da definire per il futuro.

La collaborazione tra due istituti di riferimento in questo campo (Istituto Ortopedico "Rizzoli", Bologna – studio e trattamento delle malattie dello scheletro, Università "La Sapienza", Roma – sviluppo e applicazioni di trattamento con MR-g-FUS) ha permesso di muovere i primi passi e di introdurre questo nuovo tipo di trattamento in campo scheletrico.

La prima proposta trasformata in atto, è stata quella del trattamento con MR-g-FUS dell'osteoma osteoide.

L'osteoma osteoide è una lesione benigna dell'osso caratterizzata istologicamente da un nidus centrale costitutivo da tessuto osteoide organizzato in sottili trabecole disposte irregolarmente, immerso in un tessuto connettivo fibroso altamente vascolarizzato e circondato da un alone di sclerosi, variabile, più o meno marcata, anche in funzione della localizzazione. La lesione è tipicamente piccola – per definizione, raramente eccede 1.5 cm di diametro (il nidus, che rappresenta la vera lesione, il core, è solitamente inferiore a 1 cm di diametro, nonostante le lesioni possano variare da 0.1 a 2 cm), solitaria, e auto-limitantesi. L'origine è tuttora sconosciuta. In circa il 70% dei casi l'osteoma osteoide nasce su ossa lunghe, in particolare a livello diafisario o metafisario prossimale, tipicamente su femore o tibia. Nel 20% dei casi insorge su ossa di mani e piedi, e nel 10% a carico delle vertebre. Dal punto di vista epidemiologico l'osteoma osteoide rappresenta il 10-12% di tutti i tumori ossei benigni (il più comune osteoproliferativo) e, più in generale, il 3% di tutti i tumori ossei primitivi. Solitamente affligge persone dai 5 ai 25 anni di età, con una prevalenza del sesso maschile (maschi : femmine, 2-3 : 1).

La caratteristica clinica dell'osteoma osteoide è un dolore acceso in particolare di notte, che di solito scompare 20-30 minuti dopo la somministrazione sistemica di farmaci antinfiammatori non steroidei (NSAID, aspirina). Altri sintomi possono essere edema e gonfiore dei tessuti molli circostanti. Le manifestazioni

cliniche e le limitazioni nelle attività di vita quotidiana possono variare a seconda della localizzazione della lesione.

Questo tipo di lesione è stata descritta per la prima volta nel 1930, da Bergstrand, e nel 1935, è stata successivamente definita da Jaffe, che coniò il termine "osteoma osteoide" [22-23].

L'osteoma osteoide può presentare segni tipici all'imaging radiologico convenzionale, che frequentemente anticipa le altre indagini radiologiche nell'iter diagnostico della sintomatologia scheletrica, ma trova appropriata ed elettiva indicazione a CT e MRI. In particolare la CT rappresenta la tecnica di riferimento diagnostico, permettendo la caratterizzazione e localizzazione del nidus e della sclerosi corticale circostante, frequentemente tipici (il nidus è solitamente ben definito, rotondeggiante o ovale, con bassa attenuazione; possono essere presenti segni di mineralizzazione centrale, alla periferia sclerosi e reazione periostale). Un esame MRI con sequenze di base ed eventualmente dopo gadolinio (\uparrow specificità), viene sempre più spesso effettuato, per conferma diagnostica – qualora fosse ritenuta necessaria, ma oggi frequentemente come prima indagine, poiché, anche per la giovane età dei soggetti che tipicamente sono afflitti da questo disturbo, al sospetto radiologico convenzionale e/o clinico di malattia l'indirizzo dei pazienti a imaging non ionizzante è più che ragionevole (attualmente il ricorso alla scintigrafia ossea è sempre più raro). In MRI, il nidus ha bassa o intermedia intensità di segnale nelle sequenze T1-w e variabile intensità in T2-w, con dipendenza dal grado di mineralizzazione centrale del nidus – la porzione non mineralizzata periferica ha segnale alto, quella centrale basso; la perfusione del nidus dimostrata da studio contrastografico è spiccata ed evidente; si associa la presenza di edema midollare circostante e, spesso, dei tessuti molli perischeletrici con versamento articolare.

L'osteoma osteoide può essere mimato da una frattura da stress, un ascesso intracorticale, e altre lesioni "tumor e tumor-like" (e.g. emangioma intracorticale, condroblastoma, osteoblastoma), ma anche da altre condizioni patologiche o para-fisiologiche (e.g. ipertrofia compensatoria di un peduncolo vertebrale).

Nonostante i vari elementi di tipicità - epidemiologica, clinica e radiologica, la diagnosi di osteoma osteoide viene spesso formulata solo a una considerevole distanza temporale dall'insorgenza dei primi sintomi. Inoltre, esistono numerose circostanze che evadono la classicità di presentazione, ad esempio: età di presentazione fino all'ottava decade, lesione con morfologia anomala (e.g. multi-nidus), dimensioni maggiori a 1.5 cm, sedi di raro coinvolgimento (pressoché ogni segmento scheletrico può essere coinvolto), lesioni con caratteristiche sintomatologiche anomale o addirittura asintomatiche, scarsa o assente reazione corticale o imaging anomalo etc. etc. [24].

È stata descritta una potenziale regressione spontanea nell'arco di anni della lesione, come naturale evoluzione dell'osteoma osteoide ma, nonostante le numerose ipotesi proposte e sostenute dai diversi autori del mondo scientifico, sia l'esito che la causa restano, di fatto, un'incognita.

A parte la terapia farmacologica, il trattamento chirurgico dell'osteoma osteoide si è sviluppato e consolidato con approcci a minore invasività, in particolare proposti a partire dagli anni '90. Il trattamento dell'osteoma osteoide attualmente avviene sempre, a meno di rarissime eccezioni e localizzazioni, con tecniche di termoablazione a radiofrequenza, o meno frequentemente, laser [25-26].

Obiettivo

L'osteoma osteoide affligge frequentemente pazienti in fase di crescita, di giovane età, è una patologia benigna, con origine ed evoluzione non chiare, e trova nella RFA guidata da CT (CT-g-RFA) il suo trattamento ablativo di elezione.

La MR-g-FUS è un trattamento chirurgico di minima invasività, guidato dal più sofisticato strumento di imaging a disposizione, che utilizza a scopo diagnostico e terapeutico forme di energia non ionizzante. Le sue caratteristiche portano a pensare un suo possibile utilizzo in numerose aree della patologia umana, in particolare scheletrica.

Questo lavoro ha il compito di valutare l'efficacia, gli effetti e la sicurezza del trattamento con MR-g-FUS dell'osteoma osteoide.

Metodo

Disegno di studio

Da giugno 2010, sono stati arruolati pazienti con osteoma osteoide indirizzati al trattamento (chirurgico/ablativo, radicale). È stato proposto un trattamento con MR-g-FUS, come alternativa alle opzioni terapeutiche convenzionali. Ai pazienti reclutati per MR-g-FUS (gruppo 1), è stato affiancato un gruppo di controllo trattato secondo la comune pratica clinica con CT-g-RFA (gruppo 2) – rapporto di arruolamento 1:3. Criterio d'inclusione: accessibilità della lesione target (e assenza di controindicazioni) a entrambi i trattamenti.

Criteri di esclusione: localizzazione vertebrale, pazienti con controindicazioni alla preparazione anestesiológica, ai mezzi di contrasto o alla guida imaging (MRI e CT).

La prossimità di strutture articolari, di tendini, guaine e fasci neuro-vascolari è stata valutata in ogni caso.

Al fine di verificare la diagnosi e l'appropriatezza della proposta di trattamento i pazienti sono stati sottoposti a visita clinica e a imaging CT e MR (sequenze di base T1-w e T2-w, con e senza fat suppression, e dinamiche T1-w dopo mezzo di contrasto). I pazienti sottoposti a RFA, rispettando la comune pratica clinica, hanno beneficiato anche di conferma biptica (prelievo effettuato immediatamente prima del trattamento, durante la stessa procedura).

I criteri clinici e di imaging considerati per confermare la diagnosi di osteoma osteoide sono stati rispettivamente: (a) sintomatologia tipica di dolore localizzato che peggiora di notte (visual analogue scale – VAS ≥ 4), non correlato all'attività fisica o a traumi, alleviato da assunzione di farmaci NSAID (quotidiana); (b) identificazione del tipico nidus centrale con sclerosi periferica in CT, nidus di intensità di segnale variabile con edema circostante in sequenze T2-w e contrast enhancement in T1-w in MRI.

Tutti gli elementi ricercati secondo i criteri sopra citati sono stati definiti dal consenso di almeno due radiologi, con riconosciuta esperienza in campo scheletrico, che hanno esaminato i casi in maniera indipendente, senza essere a conoscenza del possibile destino terapeutico dei pazienti.

Lo studio è stato condotto nel rispetto della Dichiarazione di Helsinki. Questo nasce come analisi di non-inferiorità (MR-g-FUS vs. CT-g-RFA), che per motivi legati alla numerosità del campione e al periodo di follow-up viene descritto in questa circostanza con riferimento ai soli risultati preliminari, di feasibility della nuova procedura guidata da MRI. Per garantire un adeguato tempo di follow-up (minimo 18 mesi), punto fondamentale, l'analisi dei dati è stata limitata a pazienti arruolati entro settembre 2011.

Tecnica MR-g-FUS

L'equipaggiamento di MR-g-FUS è sottoposto a controllo di qualità prima di ogni giornata di attività clinica e di ricerca.

Dopo procedura anestesiológica (generale, spinale o periferica), il paziente è posizionato sul lettino di trattamento, cercando il più favorevole allineamento della lesione al trasduttore, stabilizzando e rendendo il più confortevole possibile la posizione del paziente, dopo attenta, meticolosa, preparazione dell'interfaccia paziente / trasduttore con acqua degasificata e gel pad. Preoperativamente, sul paziente deve essere effettuata tricotomia dell'area di accesso acustico, e una valutazione dell'accessibilità cutanea (e.g. presenza di cicatrici?), oltre che di compatibilità clinica generale (e compatibilità MR – body mass index etc.).

Tutte le procedure descritte sono state eseguite da un operatore esperto in tecniche MR-g-FUS, su un'unità MRI 3 T (Discovery MR 750, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) con integrato un sistema (MR-g)FUS ExAblate (InSightec, Tirat-Carmel, Israel), utilizzando l'equipaggiamento convenzionale che ospita il trasduttore sotto la superficie del lettino di posizionamento (approvato CE) [27].

Dopo il posizionamento del paziente, sono acquisite sequenze T1-w e T2-w orientate su diversi piani per localizzare la lesione e pianificare il trattamento, con l'obiettivo ideale di (a) 90° di angolazione tra fascio ultrasonoro e asse longitudinale del segmento osseo colpito dalla lesione, (b) distanza ottimale cute - lesione (minima, ma possibilmente non inferiore a 1 cm – per trattamenti su strutture vicine al piano cutaneo è possibile l'utilizzo di sistemi di refrigerazione), e (c) percorso ultrasonoro ideale, con limitato attraversamento di strutture anatomiche differenti, a differente orientamento e composizione (in particolare tessuti connettivi, strutture fibrose – e.g. fasce), per minimizzare l'assorbimento e le deflessioni del fascio.

La procedura di preparazione al trattamento inizia con la delimitazione e segmentazione del piano cutaneo che fa da “finestra” acustica, della corticale sulla quale orientare il fascio, e dell'area circostante, individuando target e area “critica”, per un corretto monitoraggio MRI e per garantire la sicurezza dei tessuti vicini all'area da trattare. Nei casi di sufficiente omogeneità morfologica, in distretti anatomici favorevoli, la procedura è resa più rapida dalla possibilità d'interpolazione delle immagini sulla segmentazione operata. Aree e strutture sensibili e potenzialmente danneggiabili nelle vicinanze della prevista focalizzazione del fascio sono contrassegnate e delimitate per limitare il deposito di energia su queste e per prevenire indesiderati danni termici. Punti di repere sono fissati su elementi anatomici presenti nel campo di vista, al fine di monitorare l'immobilità del paziente e la conservazione del campo di trattamento, nella sua “topografia” originaria.

Il programma di trattamento FUS è elaborato automaticamente dal software ExAblate, e può essere variato e modulato manualmente: energia (Joules), durata e spot size della singola sonicazione, intervallo di tempo tra sonicazioni consecutive, sono tutti parametri modificabili dall'operatore. Inizialmente, viene effettuato un test con sonicazione a bassa energia per verificare la corretta direzione del fascio e analizzare la coincidenza della deposizione di energia (pianificata vs. effettiva) sulla lesione target. Successivamente, si passa alla fase di trattamento effettivo, condotto con sonicazioni ad alta energia sull'area target, includendo sia i margini periostali sia il nidus centrale. Nel trattamento oggetto di questo studio, la durata della sonicazione è routinariamente fissata a 20 secondi.

La prima parte della procedura è condotta con sonicazioni focalizzate su un punto posteriore alla linea corticale ossea, al fine di provocare un effetto termico di neurolisi perilesionale su una più estesa superficie ossea, con un ridotto numero di sonicazioni. Infine, una sonicazione è diretta sul nidus centrale.

Il numero di sonicazioni e la quantità di energia deposta durante i trattamenti, così come i parametri di sonicazione utilizzati, vengono registrati.

L'incremento della temperatura tissutale è valutato utilizzando sequenze di MR real-time thermometry con phase-difference fast spoiled gradient-echo [proton resonant frequency (PRF) shift method] (repetition time 210 ms, echo time 18 ms, flip angle 35 gradi, section thickness 3 mm, matrix 144x144, field of view 280x280 mm). Il risultato è una mappa variabile, real-time, della dose termica ottenuta attraverso l'acquisizione di immagini temperatura-dipendenti su un piano definito, preferito. Il PRF shift method è applicato parallelamente al trattamento e la sequenza di MRI è acquisita simultaneamente a ogni sonicazione [28] (Figure 1-3). La temperatura critica, soglia di ablazione è impostata a 65°C nei tessuti molli adiacenti alle lesioni ossee target. Le aree che non superano tale temperatura e che non soddisfano i criteri di ablazione – porzioni del periostio e del tumore adiacente, vengono ritratte o incluse in nuove sonicazioni. Al termine della procedura, sono rivalutate le condizioni cliniche del paziente e l'area cutanea servita come finestra di accesso acustico. Il paziente viene rivalutato con MRI a fine trattamento, e tenuto sotto osservazione in area radiologica nelle 2 ore successive. Analgesici e antiemetici sono somministrati al bisogno.

I pazienti che hanno ricevuto un approccio anestesiologico periferico o spinale, sono seguiti e dimessi in regime ambulatoriale, mentre i pazienti sottoposti ad anestesia generale vengono ospedalizzati e dimessi 24 ore dopo il trattamento.

In generale, a ogni paziente viene raccomandata 1 settimana di riduzione dell'attività fisica, da prolungare nei pazienti trattati per lesioni che coinvolgono aree sottoposte a carico.

Tecnica CT-g-RFA

L'ablazione con radiofrequenza continua è condotta sotto guida CT (BrightSpeed, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). Il paziente è posizionato sul lettino CT, dopo essere sottoposto ad anestesia (spinale, meno frequentemente periferica o generale). Dopo una scansione esplorativa CT, mirata all'area d'interesse nota, la procedura è pianificata individuando il tragitto ideale per l'inserimento dell'ago e la lunghezza più idonea per la punta attiva dell'elettrodo. Il nidus è raggiunto per via percutanea con un ago da 18 G, e un filo di Kirschner come guida, e un set Bonopt (Radi MS, Uppsala, Sweden). Il trattamento è sempre preceduto da biopsia, effettuata nell'intento di prelevare materiale utile all'analisi istologica ma nel rispetto della capsula dell'osteoma, che si cerca di non infrangere per evitare controproducenti dispersioni energetiche (termiche) sui tessuti circostanti durante l'erogazione della radiofrequenza. L'ago-elettrodo (monopolare, non-refrigerato – SMK, Radionics, Burlington, MA, USA), con punta attiva scelta in funzione delle dimensioni della lesione (5-10-15 mm), della localizzazione anatomica della stessa, e del punto di contatto dell'ago con il nidus, è posizionato sulla lesione. La radiofrequenza viene quindi somministrata (generatore RF – RFG-3C Radionics, Burlington, MA, USA), raggiungendo gradualmente la temperatura target di 85-90°C (misurata alla punta dell'ago) (Figura 4). Per le lesioni molto superficiali, separate dal piano cutaneo da pochi millimetri, durante l'erogazione di RF è applicato del ghiaccio sulla cute attorno al foro d'ingresso della cannula di servizio. In alcuni casi, per consentire una più rapida risoluzione dell'intensa reazione sinoviale, in particolare nei trattamenti di lesioni intra-articolari, e per migliorare il recupero funzionale del paziente, al

termine della procedura, dopo l'estrazione dell'agolettrodo vengono iniettati localmente steroidi a lento rilascio (Triamcinolone acetone 40 mg, 1-3 cc). Infine, la procedura viene conclusa con medicazione della ferita (sterile strip).

L'analgesia loco-regionale continua attraverso la somministrazione di farmaci per le prime 12 ore. I pazienti sottoposti a CT-g-RFA, ricoverati, sono dimessi nell'arco di 24 ore dopo normale monitoraggio e rivalutazione clinica.

I pazienti sono stati rivalutati a 1, 3, 6, 12, e 18 mesi dal trattamento (e successivamente, ogni 12 mesi), clinicamente e, limitatamente ai pazienti sottoposti a MR-g-FUS, radiologicamente – MRI (stesso protocollo pre-trattamento, per valutare la possibile necrosi del nidus e riduzione di segni di infiammazioni quali edema e iperemia) e CT (solo a 6 mesi), per verificare il successo e gli effetti delle procedure. Sono stati registrati possibili cambiamenti nella sintomatologia (VAS, su scala 0-10), o nella terapia analgesica.

Analisi dei dati

La dimensione della lesione, la localizzazione e l'intervallo tra insorgenza dei sintomi e prima diagnosi sono stati raccolti per tutti i pazienti. Le lesioni sono state classificate in base alla loro localizzazione, secondo i criteri di Kayser e colleghi: subperiostali, intracorticali, endostali, midollari [29].

Allo stesso modo, i parametri e la durata dei trattamenti sono stati registrati, così come ogni evento avverso correlato ai trattamenti è stato rilevato e classificato come minore o maggiore (più significativo) sulla base della severità del quadro clinico, della terapia necessaria a risolverlo, e delle conseguenze a breve e lungo termine per il paziente.

Una riduzione del dolore a VAS 0 (senza incremento di terapia farmacologica analgesica), ha rappresentato la soglia per definire il goal, il massimo successo di trattamento (risposta completa). La risposta è stata definita parziale per riduzione su scala VAS di almeno 2 punti senza incremento della terapia farmacologica analgesica (o riduzione del 25% della terapia farmacologica senza incremento di VAS). La recidiva della malattia è stata definita come la presenza di residuo o di recidiva della sintomatologia (dolore e/o disfunzione) sovrapponibile per qualità a quella manifestata dal paziente prima del trattamento, ricomparsa e/o persistente per più di 2 settimane dopo il trattamento.

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando SPSS statistical software (SPSS 16 for Macintosh; SPSS, Chicago, IL, USA). Gli score VAS pre- e post-trattamento sono stati comparati utilizzando test-t per dati appaiati. Le differenze sono state considerate statisticamente significative per $p < 0.05$. I valori descrittivi sono riportati come media \pm deviazione standard.

Risultati

Da giugno 2010 a settembre 2011 sono stati inclusi nello studio 8 pazienti per il gruppo 1 (6 maschi – età 33.3 ± 11.2 anni, range 17-48; 2 femmine – età media 16.3 ± 2.0 anni; range 14-18), e 24 per il gruppo 2 (15 maschi e 9 femmine – età 21.6 ± 9.5 anni, range 7-49).

Due pazienti inizialmente arruolati nel gruppo 1 (2/8, 25.0%) non sono stati sottoposti al trattamento per claustrofobia. Nessun paziente è stato escluso a causa della localizzazione della lesione, prima o durante il trattamento.

La popolazione analizzata ha compreso 6 pazienti trattati con MR-g-FUS, e 24 con CT-g-RFA. Tutte le procedure di trattamento effettuate, di MR-g-FUS e CT-g-RFA, sono state portate a termine con successo tecnico. Tutti i pazienti hanno completato il percorso di follow-up.

Gli osteomi osteoidi del gruppo 1 sono stati classificati come intracorticali nel 66.8% dei pazienti (4/6), subperiostali nel 16.6% (1/6) ed endostali nel 16.6% (1/6) (localizzazione: femore – 2, astragalo – 1, tibia – 1, omero – 1, metacarpo – 1). In ogni caso le sequenze T2-w hanno dimostrato la presenza di edema e iperemia dell'osso spongioso e dei tessuti molli circostanti, mentre il contrast enhancement in T1-w ha confermato evidenziando la vascolarizzazione del nidus centrale. Dimensioni medie degli osteomi: 13 ± 6 mm (range: 10-41 mm), con nidus variabile da 4 a 15 mm. L'intervallo medio tra l'insorgenza dei sintomi e la diagnosi è stata di 6 ± 2 mesi (range: 4-9 mesi). Nel gruppo 2: 58.3% intracorticali (14/24), 16.7% subperiostali (4/24), 25.0% endostali (6/24) (localizzazione: anca – 1, femore – 12, tibia – 4, perone – 1, astragalo – 2, metatarso – 1, omero – 2, radio – 1). Dimensioni medie degli osteomi 10 ± 4 mm (range: 7-35 mm), con nidus variabile da 1 a 12 mm. L'intervallo medio tra l'insorgenza dei sintomi e la diagnosi è stata di 10 ± 3 mesi (range: 4-15 mesi).

I pazienti dei due gruppi sono stati trattati sotto anestesia generale (1, 16.7% - 5, 20.8%), spinale (2, 33.3% - 16, 66.7%) o periferica (3, 50.0% - 3, 12.5%) (gruppo 1 vs. 2). La procedura di MR-g-FUS è stato condotta utilizzando un numero relativamente basso di sonicazioni (media 4 ± 1.8 ; range 2-6) con un'energia media di 866 ± 211 J (range 610-1390 J). La durata media del trattamento con MR-g-FUS è stata di 40 ± 21 min (range: 15-95 min) – trattamento effettivo, escludendo preparazione del paziente e posizionamento: 5-25 min - 12.7 ± 5 min), del trattamento con CT-g-RFA di 50 ± 15 min (range: 40-70 min).

Non sono state registrate complicanze (minori o maggiori, precoci o tardive) o eventi avversi correlati all'anestesia o al trattamento, e tutti i pazienti sono stati dimessi regolarmente a 12-24 ore dal trattamento.

I trattamenti di lesioni localizzate in prossimità delle superfici articolari non hanno causato danni apprezzabili a carico delle strutture vicine, quali legamenti, menischi e cartilagine articolare. Allo stesso modo, la relativamente modesta energia richiesta per trattare questo genere di lesione con MR-g-FUS e gli accorgimenti tecnici precedentemente descritti per CT-g-RFA, rispettivamente, hanno permesso di non causare danni termici alla cute, anche nel caso di localizzazioni molto superficiali.

Nessun paziente ha manifestato segni di persistenza della malattia o di recidiva al follow-up, e per nessuno è stato necessario ripetere il trattamento. La mappatura termica in tempo reale e quella di deposizione di "dose" è risultata fondamentale per il monitoraggio durante MR-g-FUS.

Nei trattamenti del gruppo 1 lo score VAS prima del trattamento era 7.9 ± 1.4 (range: 6-9). Al follow-up, la VAS è stata portata a 0.0 ± 0.0 ed è rimasta questo stesso livello in tutti i controlli. Allo stesso modo, nel gruppo 2, la VAS è passata da valori di 8.2 ± 1.0 a 0.0 ± 0.0 in tutti i successivi controlli.

Il t-test ha dimostrato una differenza statisticamente significativa tra VAS pre- e post- trattamento per entrambi i gruppi ($p = 0.003$ e 0.000 rispettivamente per il gruppo 1 e 2), avvalorando naturalmente l'equivalenza dei due trattamenti in questo piccolo campione di pazienti. Altre analisi di influenza di fattori

descrittivi della popolazione, delle lesioni o dei parametri di trattamento in gioco così come di normalità del campione sono al momento inutili o inappropriate, inapplicabili.

Prima del trattamento, i pazienti sono stati sottoposti a terapia analgesica con carichi di anti-infiammatori da 400 a 1600-2500 mg al giorno, suddivisi in 2 o 3 somministrazioni. In tutti i pazienti sottoposti a MR-g-FUS, così come in quelli del gruppo di controllo, si è verificata una completa remissione dei sintomi (VAS: 0). Ai controlli successivi i pazienti dei due gruppi sono stati trovati liberi da dolore, senza alcun genere di terapia in atto (o di necessità al bisogno), con completo ripristino di ogni funzione e abitudine di vita.

L'edema e l'iperemia associati alla lesione, rilevati dalle sequenze T2-w con saturazione del segnale del grasso, e da quelle T1-w, sono gradualmente scomparsi in tutte le lesioni del gruppo 1, rivalutate con MRI. Nonostante l'interruzione nervosa e la risoluzione dei sintomi, la perfusione del nidus è stata ritrovata ancora presente all'ultimo follow-up nel 71% dei casi (4/6 pazienti), identificata chiaramente nelle sequenze dinamiche.

Discussione

Il sistema scheletrico è un teatro ideale per la sperimentazione e l'applicazione di numerose nuove tecniche di trattamento imaging-guidato, a fini, sia ablativi, sia di modulazione tissutale, sia di introduzione o attivazione farmacologica. I trattamenti per-cutanei o trans-cutanei imaging-guidati rappresentano la prospettiva chirurgica moderna, con riduzione di costi, di tempi di recupero, di complicanze ed effetti indesiderati, e con un'efficacia altamente competitiva. In particolare, nella patologia scheletrica, molti dei disturbi che possono essere progressivamente orientati verso questo genere di trattamenti sono di origine benigna, coinvolgono uno spettro ampio di popolazione, anche in termini di caratteristiche (varietà) e di età, in alcuni casi prevedono la necessità di ripetere il trattamento in più momenti (o questo può rendersi necessario nell'evoluzione della condizione patologica), e si avvantaggiano considerevolmente di una guida che mostri un alto dettaglio anatomico e che sia, come per la sorgente di energia di trattamento, quanto più priva di effetti indesiderati.

Nonostante MRI possa rappresentare un ideale strumento di guida, soprattutto in ambito muscolo-scheletrico, la difficile e costosa produzione di materiali idonei all'interventistica in sala diagnostica MRI, ne limita e limiterà la diffusione e l'accessibilità. I maggiori problemi che hanno frenato l'utilizzo di questo mezzo per la guida di trattamenti mini-invasivi sono correlati ai costi (macchina, tempo macchina, e soprattutto utilizzo di materiali risonanza-compatibili) e agli spazi angusti per le manovre di trattamento, che tuttavia sono migliorati con macchine aperte, a discapito, talvolta significativo, della qualità dell'imaging.

Per questo motivo, la guida a raggi X, soprattutto quella CT, resta un cardine fondamentale dell'interventistica scheletrica. La guida di fluoroscopia o ecografia è spesso sufficiente e si avvale del real-time delle due tecniche d'immagine. Tuttavia, frequentemente, per la sede, per la necessità di avere una panoramica stabile e sicura, e un dettaglio anatomico sufficiente, si ricorre all'imaging CT. Le tecniche di acquisizione CT sono e rimarranno sempre un riferimento di guida per i trattamenti che operano sulle strutture ossee. D'altra parte, le articolazioni, il tessuto muscolare e i tessuti molli perischeletrici trovano un gold standar, un riferimento decisamente superiore, ormai irrinunciabile in diagnostica, nell'imaging MR. Lo

stesso tessuto osseo trova marcatori essenziali in MRI. Entrambe le guide, CT e MRI, soffrono tuttavia la staticità dell'immagine che generano. Per questo motivo, sono nati metodi di acquisizione fluoro-CT (con aggravio, sul fronte dosimetrico, in esposizione a radiazioni ionizzanti di pazienti, e operatori) e sequenze dinamiche in MRI.

Tralasciando l'intero, vasto panorama della radiologia interventistica scheletrica, focalizzandosi sul trattamento della patologia oncologica, alla chirurgia tradizionale di resezione ed escissione, si sono affiancate numerose tecniche ablative, che agiscono fondamentalmente sulla base di effetti termici, quali la termoablazione con radiofrequenza continua, laser, microonde, alcool, e la crioablazione. Altre tecniche come la cementoplastica possono avere collateralmente effetti ablativi. Queste procedure si differenziano per il tipo di energia che utilizzano per determinare l'effetto terapeutico, il metodo imaging di guida, il monitoraggio del trattamento, nonché per l'esperienza vissuta dal paziente. Le differenti combinazioni di questi elementi nelle tecniche di trattamento imaging-guidato influenzano la scelta, lo sviluppo e l'ottimizzazione di una specifica tecnica su un'altra, per un particolare caso, un tipo di lesione, una localizzazione, e per gli specifici obiettivi di trattamento.

Esistono differenti modi per monitorare la temperatura raggiunta sul target, sul tessuto o sullo strumento (e.g. agoelettrodo) deputato al delivery dell'energia, e mezzi per mettere al sicuro strutture nobili (come nel caso di interventi vicini al midollo spinale) [30].

Indipendentemente da tutti gli elementi che devono essere considerati per la scelta della terapia e per il tipo di lesione, il trattamento più largamente diffuso, che si è imposto sugli altri nella pratica clinica, è quello di RFA (più frequentemente CT-g-RFA). Il principale limite della RFA dipende dalla vicinanza della struttura target a vasi, soprattutto di grosso calibro, ed è l'effetto "radiatore" che ne deriva, di dispersione dell'energia termica "faticosamente" accumulata (non è un processo istantaneo) nella regione trattata con l'erogazione di RF. La geometria dell'area di ablazione è relativamente prevedibile, ma non perfettamente controllabile; una corretta pianificazione della procedura consente di ridurre al minimo l'eventualità di danni iatrogeni.

La crioablazione, storicamente, è il metodo di termoablazione più vecchio. Uno dei vantaggi più importanti della crioablazione su altri trattamenti (tra i quali RFA), è la possibilità di evidenziare l'ice ball (area di trattamento) in CT. Inoltre, la penetrazione profonda nel tessuto osseo, maggiore rispetto a RFA, la rende più idonea al trattamento di metastasi osteoblastiche dolorose. Il dolore post-operatorio è stato riportato più lieve rispetto a RFA (aumenta). Con le microonde non sono necessari grounding pad e, in teoria, si opera con una minore dipendenza dalla variabilità d'impedenza dei tessuti, e dell'eccessiva dispersione di calore nei tessuti molto perfusi (ne risente meno); sono stati descritti anche esiti di ablazione per aree più grandi e omogenee. I vantaggi del laser consistono invece nella compatibilità con MRI, e nella possibilità di utilizzare fibre multiple per disegnare e aumentare le dimensioni del campo di trattamento.

Tra i principali obiettivi di trattamento delle tecniche appena menzionate vi sono l'osteoma osteoide, le metastasi dolorose, il controllo locale di tumori oligometastatici, l'osteoblastoma, tumori desmoidi etc. [31-32]. Indipendentemente dal tipo di lesione sotto processo, il primo obiettivo ricercato dalla sperimentazione e applicazione clinica di queste procedure è stata la risoluzione del dolore o dei sintomi, successivamente, e ragionevolmente per alcuni di questi, la radicalità oncologica.

La RFA è attualmente il trattamento di prima scelta per l'osteoma osteoide, per efficacia e sicurezza [33]. Daniel Rosenthal fu il primo, all'inizio degli anni 90', a introdurre e utilizzare una tecnica a radiofrequenza continua per la termocoagulazione dell'osteoma osteoide [34]. Da allora tale approccio ha progressivamente sostituito la chirurgia e messo da parte ogni altra alternativa di trattamento di questa patologia, dai siti di localizzazione classica e anatomicamente favorevole e sicura, a quelli più challenging - localizzazioni intra-articolari, colonna vertebrale, con aggiornamenti e aggiustamenti della tecnica e del metodo di trattamento [22, 35] (Figura 5).

Numerosi elementi concorrono al successo della tecnica, tra i quali (a) l'esperienza dell'operatore, (b) un'attenta pianificazione del trattamento (percorso dell'ago ideale, particolare attenzione a vasi, nervi, tendini e legamenti, quando la distanza che li separa dall'area di trattamento è inferiore a 1 cm, così come la distanza dai piani cutanei), (c) il raggiungimento della temperatura target, lento e progressivo, per evitare fenomeni di carbonizzazioni tissutale che potrebbero alterare l'impedenza dei tessuti e l'omogeneità e stabilità del campo di trattamento, (d) la conservazione della capsula che circonda il nidus dell'osteoma – potenzialmente in grado di riflettere la RF, di proteggere le strutture circostanti e di accrescere l'effetto termico all'interno. A parte i limiti intrinseci della tecnica, in sintesi precedentemente descritti, la RFA sotto guida CT soffre della impossibilità di monitorare e verificare la temperatura raggiunta nei tessuti target (nella maggior parte dei casi la temperatura è misurata solo alla punta dell'ago), quantomeno di adempiere a questo compito in maniera panoramica e affidabile, e di rilevare con buona "approssimazione" biologica gli effetti provocati dal trattamento.

Tutto questo serve a ottimizzare l'efficacia del trattamento evitando danni provocabili conseguenti (a) all'introduzione dell'ago e (b) all'effetto termico, specialmente vicino alle strutture più delicate sopra citate e alla capsula e cartilagine nelle sedi di malattia intra-articolare. Alcuni autori utilizzano device o metodi specifici per ridurre ulteriormente il rischio di indesiderati danni termici, come sonde per un monitoraggio della temperatura real-time, agolettrodi water-cooled, o iniezione di sostanze di protezione [36-38].

Infine, la difficoltà del gesto biotico nell'ottenere un campione intatto e sufficiente alla diagnosi istologica, anche nel tentativo di non alterare il campo di trattamento e per le piccole dimensioni della lesione, portano a percentuali di conferma diagnostica deludenti, da 32.5% a 60.0% (Cribb 2005 60%, Vanderschueren 2007 36%, Becce 2010 32,5%, Hoffmann 2010 48%) [39-42].

Numerose alternative sono state vagliate, e tra gli altri rimedi proposti con finalità radicali e provati contro l'osteoma osteoide spiccano la crioablazione e, soprattutto, l'ablazione con laser guidata da CT o MRI [30, 43-47]. Secondo alcuni studi la procedura di ablazione laser sotto guida MRI non sarebbe così sfavorevole in termini di costi, rispetto al più comune e convenzionale trattamento di CT-g-RFA [48].

MR-g-FUS è una tecnica che riduce ulteriormente l'invasività di trattamento, approvata in Europa (CE Marking of Conformity - Certification Notice, numero 2110597CE01), sotto valutazione in America per la palliazione del dolore da metastasi ossee.

L'energia meccanica, acustica, è fortemente assorbita e condensata da strutture ad alto contenuto fibroso e dall'osso. In particolare l'osso corticale è un eccezionale "condensatore" termico e, se da una lato può essere considerato d'ostacolo alla propagazione dell'onda per il contrasto d'impedenza con i tessuti vicini (struttura quasi invalicabile in diagnostica - non ossea, poiché nella diagnostica scheletrica i termini di

propagazione dell'onda, trasversalmente o longitudinalmente alle superfici ossee, sono proprio l'obiettivo dell'indagine strumentale, un "freno" in terapia), dall'altro può essere un inaspettato elemento a favore degli effetti terapeutici ricercati, usato come superficie di riflessione, di condensazione termica ad alta resistenza (e con possibilità di rigenerazione), od oltrepassato, nei limiti di spessore e di geometria dell'osso, a frequenze più basse per trattare lesioni sottostanti. Tutto questo apre la strada a un utilizzo dinamico dell'elemento "osso" nei trattamenti FUS, con considerazioni che sconfinano fin da subito nella modulazione della dose e degli effetti termici e non- correlati.

Oltre alla densità e all'impedenza, anche l'architettura e la geometria tissutale delle strutture che il fascio attraversa prima di arrivare al target (e del target stesso), sono fondamentali per raggiungere un effetto terapeutico idoneo e per evitare dannose dispersioni di energia, per deflessione e/o assorbimento inopportuni. Allo stesso modo, errori nella preparazione del paziente e nel suo posizionamento (peli, pliche cutanee, interfacce aria-pelle – possono causare deflessioni e riflessione di energia e, per esempio ustioni cutanee e viscerali, oltre che danni alla strumentazione, cicatrici – se incluse nella finestra di accesso acustico producono un focale e indesiderato assorbimento di energia con perdita dell'effetto terapeutico proiettata sui tessuti sottostanti ma soprattutto con danni sull'area della cicatrice). La presenza di piccole cicatrici può non costituire un serio problema al trattamento con FUS, ma deve essere messa in evidenza per procedere alla protezione dell'area (es. stick di protezione) e all'ottimizzazione della procedura. La selezione del paziente, e dell'accessibilità acustica alla lesione, è il primo e il più importante elemento da prendere in considerazione.

L'assorbimento di energia da parte della corticale ossea, produce un danno termico alle strutture periostali, inclusi i nervi (neurolisi periostale), ma non impedisce al fascio di penetrare nell'osso midollare, portando alla necrosi coagulativa di aree e lesioni sub-corticali [27, 49].

MR-g-FUS su osteoma osteoide utilizza una quantità di energia relativamente inferiore ad altre applicazioni ossee [27, 49]. La guida MRI 3T risulta particolarmente utile nell'identificazione morfologica del nidus, e in lesioni così piccole come l'osteoma, ma la successiva esperienza del gruppo dimostra che apparecchiature a 1.5 T sono sufficienti. La termometria attraverso MRI, real-time, monitora l'aumento della temperatura e stima il danno termico al periostio e alle strutture circostanti [49]. Durante il trattamento la pianificazione e l'utilizzo di singole sonicazioni consente di interrompere la deposizione di energia in qualsiasi momento del programma (o durante la sonicazione stessa in caso di emergenza) da parte dell'operatore o del paziente, se si osserva un eccessivo aumento della temperatura su strutture critiche o all'insorgenza di sintomi non previsti o tollerati. In questa piccola corte di pazienti non sono stati osservati danni cartilaginei, immediati o successivi, sulla base dell'imaging e della clinica. Tuttavia, è possibile che un più lungo follow-up possa rivelare segni di prematura degenerazione cartilaginea in soggetti trattati per lesioni peri-articolari o intra-articolari.

Inoltre, un reperto di particolare interesse è la mancata devascolarizzazione del nidus in oltre il 70% dei pazienti, alla quale è comunque stato associato uno "spegnimento" della sintomatologia (neurolisi periostale? effetti coagulativi parziali?); questo singolare aspetto di rilievo consentirà, con un follow-up a più lungo termine, di studiare, sotto un nuovo profilo, la fisiopatologia e l'evoluzione, benché alterata dal trattamento, dell'osteoma osteoide. Che fine fa l'osteoma osteoide? Cosa significa la mancata devascolarizzazione del nidus?

Il tempo effettivo di trattamento è minimo, per lesioni così piccole come l'osteoma osteoide, e cresce in maniera direttamente proporzionale con l'aumentare delle dimensioni della lesione. Al contrario, il tempo di preparazione al trattamento (soprattutto posizionamento) è rilevante, anche se può essere fortemente ridotto e ottimizzato dalla pratica e dall'esperienza.

I vantaggi di MR-g-FUS nel trattamento dell'osteoma osteoide possono essere quindi sintetizzati in questa serie: (a) minima invasività, trattamento extracorporeo, con effetto trans-cutaneo (FUS), (b) eccellente strumento di conferma diagnostica, pianificazione del trattamento, monitoraggio degli effetti durante e dopo il trattamento (MRI e termometria) (c) non utilizzo di radiazioni ionizzanti, su entrambi i versanti, diagnostico (MRI) e terapeutico (FUS), (d) possibilità di ridurre la reazione infiammatoria locale dei tessuti adiacenti al target di trattamento, (e) nessuna medicazione chirurgica necessaria a fine procedura, (f) ripristino funzionale immediato, dopo esaurimento degli effetti anestesiológicos.

Gli svantaggi, oltre ai limiti precedentemente descritti, sono rappresentati da (a) costi (tempo macchina – variabile, ottimizzabile), (b) possibili difficoltà nella chiara identificazione della lesione (nidus), soprattutto a bassi campi (nonostante MRI procuri una vasta gamma di marcatori diagnostici, nel caso dell'osteoma osteoide le caratteristiche della lesione e la dimensione del nidus e dei tessuti circostanti rendono la semplicità anatomica e la risoluzione spaziale della CT più vantaggiosi – per questo, è possibile utilizzare software di fusione dell'immagine sul workstation FUS, con precedenti indagini CT o MRI di perfusione), (c) come nel monitoraggio di trattamenti MR-g-FUS di altre lesioni scheletriche, l'aumento della temperatura è misurato sulla componente peri-scheletrica, sui tessuti molli adiacenti. Le sequenze PRF non possono misurare effettivamente la temperatura sulla superficie ossea, per l'assenza di protoni in movimento nella zona corticale. MR thermometry misura infatti accuratamente l'aumento della temperatura dei tessuti molli immediatamente adiacenti all'osso, sui quali è trasferita per fenomeni conduttivi l'energia termica concentrata e depositata sul target osseo dal trattamento (l'aumento della temperatura di questi tessuti risponde linearmente a un aumento nella temperatura dell'osso).

Questa descrizione dei risultati di studio, a 18 mesi di follow-up minimo, limita l'analisi dei dati a un numero modesto di pazienti. Tuttavia, data anche la singolare risposta al trattamento (pain relief completa, con nidus attivo), un follow-up più esteso rispetto ai normali tempi di recidiva dopo termoablazione (in media circa 6 mesi), risulta indispensabile per trarre conclusioni, anche solamente sull'opportunità di utilizzo di tale tecnica di trattamento, anche a costo di abdicare a risultati statisticamente meno rilevanti e rilevabili. Un altro limite dello studio per i pazienti del gruppo 1 è la mancanza di conferma diagnostica istologica, sufficientemente tamponata, crediamo, dal supporto dell'imaging e dalla tipicità delle caratteristiche di inclusione (peraltro, come citato precedentemente anche la biopsia pre-procedura RFA è molto frequentemente non diagnostica non conclusiva).

Attualmente 19 osteomi osteoidi sono stati arruolati nel gruppo 1 e trattati con MR-g-FUS. Sulla base di un'analisi estesa anche ai pazienti più recentemente trattati, i risultati a breve termine sono del tutto sovrapponibili a quelli descritti in questa trattazione preliminare.

Conclusioni

MR-g-FUS ha tutte le caratteristiche per essere uno strumento non di palliazione "della" medicina ma di trattamento "nella" medicina futura. Uno dei tessuti più ostili all'uso degli ultrasuoni, il tessuto osseo, può essere oggetto di trattamento e rappresenta, forse inaspettatamente, un'importante fonte d'ispirazione e di sviluppo per MR-g-FUS. Il trattamento con MR-g-FUS sembra essere efficace e sicuro nel risolvere la sintomatologia dell'osteoma osteoide, ma necessita di conferme più solide e a lungo termine. L'osservazione dell'evoluzione delle lesioni di osteoma osteoide trattate con ultrasuoni focalizzati, ridotte a uno stato asintomatico, è argomento di ulteriore interesse.

Bibliografia

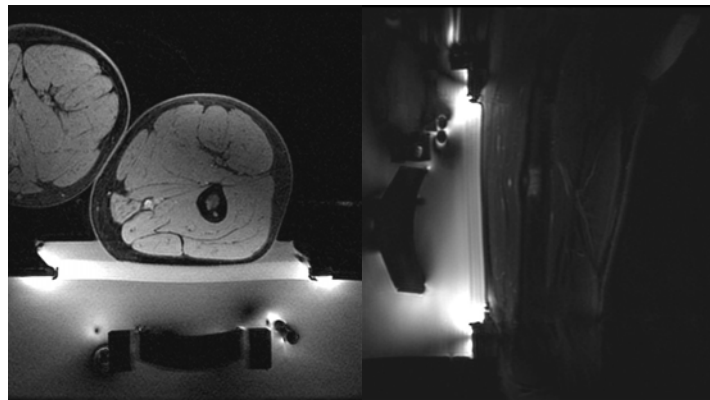
1. Mason TJ. 2011 Therapeutic ultrasound an overview. *Ultrason Sonochem.* 18:847-852.
2. ter Haar G. 2007 Therapeutic applications of ultrasound. *Prog Biophys Mol Biol.* 93:111-129.
3. Miller DL, Smith NB, Bailey MR, Czarnota GJ, Hynynen K, Makin IR. 2012 Overview of therapeutic ultrasound applications and safety considerations. *J Ultrasound Med.* 31:623-634.
4. Haar GT, Coussios C. 2007 High intensity focused ultrasound: physical principles and devices. *Int J Hyperthermia.* 23:89-104.
5. Haar GT, Coussios C. 2007 High intensity focused ultrasound: past, present and future. *Int J Hyperthermia.* 23:85-87.
6. Cline HE, Schenck JF, Hynynen K, Watkins RD, Souza SP, Jolesz FA. 1992 MR-guided focused ultrasound surgery. *J Comput Assist Tomogr.* 16:956-965.
7. Hynynen K, Darkazanli A, Unger E, Schenck JF. 1993 MRI-guided noninvasive ultrasound surgery. *Med Phys.* 20:107-115.
8. Cline HE, Schenck JF, Watkins RD, Hynynen K, Jolesz FA. 1993 Magnetic resonance-guided thermal surgery. *Magn Reson Med.* 30:98-106.
9. Hynynen K, Pomeroy O, Smith DN, et al. 2001 MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: a feasibility study. *Radiology.* 219:176-185.
10. Hynynen K. 2010 MRI-guided focused ultrasound treatments. *Ultrasonics.* 50:221-229.
11. Hynynen K. 2011 MRlgHIFU: a tool for image-guided therapeutics. *J Magn Reson Imaging.* 34:482-493.
12. Jolesz FA. 2009 MRI-guided focused ultrasound surgery. *Annu Rev Med.* 60:417-430.
13. Jolesz FA, McDannold N. 2008 Current status and future potential of MRI-guided focused ultrasound surgery. *J Magn Reson Imaging.* 27:391-399.
14. Gedroyc WM, Anstee A. 2007 MR-guided focused ultrasound. *Expert Rev Med Devices.* 4:539-547.
15. Chen W, Zhu H, Zhang L, et al. 2010 Primary bone malignancy: effective treatment with high-intensity focused ultrasound ablation. *Radiology.* 255:967-978.
16. Weeks EM, Platt MW, Gedroyc W. 2012 MRI-guided focused ultrasound (MRgFUS) to treat facet joint osteoarthritis low back pain--case series of an innovative new technique. *Eur Radiol.* 22:2822-2835.

17. Tang W, Liu Q, Wang X, Wang P, Zhang J, Cao B. 2009 Potential mechanism in sonodynamic therapy and focused ultrasound induced apoptosis in sarcoma 180 cells in vitro. *Ultrasonics*. 49:786-793.
18. Foldes K, Hynynen K, Shortkroff S, et al. 1999 Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound synovectomy. *Scand J Rheumatol*. 28:233-237.
19. Muratore R, Akabas T, Muratore IB. 2008 High-intensity focused ultrasound ablation of ex vivo bovine achilles tendon. *Ultrasound Med Biol*. 34:2043-2050.
20. Forslund C, Persson J, Stromqvist B, Lidgren L, McCarthy ID. 2006 Effects of high-intensity focused ultrasound on the intervertebral disc: a potential therapy for disc herniations. *J Clin Ultrasound*. 34:330-338.
21. Kopelman D, Inbar Y, Hanannel A, et al. 2008 Magnetic resonance guided focused ultrasound surgery. Ablation of soft tissue at bone-muscle interface in a porcine model. *Eur J Clin Invest*. 38:268-275.
22. Campanacci M, Ruggieri P, Gasbarrini A, Ferraro A, Campanacci L. 1999 Osteoid osteoma. Direct visual identification and intralesional excision of the nidus with minimal removal of bone. *J Bone Joint Surg Br*. 81:814-820.
23. Atesok KI, Alman BA, Schemitsch EH, Peyser A, Mankin H. 2011 Osteoid osteoma and osteoblastoma. *J Am Acad Orthop Surg*. 19:678-689.
24. Chai JW, Hong SH, Choi JY, et al. 2010 Radiologic diagnosis of osteoid osteoma: from simple to challenging findings. *Radiographics*. 30:737-749.
25. Rimondi E, Bianchi G, Malaguti MC, et al. 2005 Radiofrequency thermoablation of primary non-spinal osteoid osteoma: optimization of the procedure. *Eur Radiol*. 15:1393-1399.
26. Martel J, Bueno A, Nieto-Morales ML, Ortiz EJ. 2009 Osteoid osteoma of the spine: CT-guided monopolar radiofrequency ablation. *Eur J Radiol*. 71:564-569.
27. Gianfelice D, Gupta C, Kucharczyk W, Bret P, Havill D, Clemons M. 2008 Palliative treatment of painful bone metastases with MR imaging--guided focused ultrasound. *Radiology*. 249:355-363.
28. McDannold NJ, Jolesz FA. 2000 Magnetic resonance image-guided thermal ablations. *Top Magn Reson Imaging*. 11:191-202.
29. Kayser F, Resnick D, Haghighi P, et al. 1998 Evidence of the subperiosteal origin of osteoid osteomas in tubular bones: analysis by CT and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 170:609-614.
30. Rybak LD, Gangi A, Buy X, La Rocca Vieira R, Wittig J. 2010 Thermal ablation of spinal osteoid osteomas close to neural elements: technical considerations. *AJR Am J Roentgenol*. 195:W293-298.
31. Kurup AN, Callstrom MR. 2010 Image-guided percutaneous ablation of bone and soft tissue tumors. *Semin Intervent Radiol*. 27:276-284.
32. Palussiere J, Pellerin-Guignard A, Descat E, Cornelis F, Dixmerias F. 2012 Radiofrequency ablation of bone tumours. *Diagn Interv Imaging*. 93:660-664.
33. Bosschaert PP, Deprez FC. 2010 Acetabular osteoid osteoma treated by percutaneous radiofrequency ablation: delayed articular cartilage damage. *JBR-BTR*. 93:204-206.
34. Rosenthal DI, Alexander A, Rosenberg AE, Springfield D. 1992 Ablation of osteoid osteomas with a percutaneously placed electrode: a new procedure. *Radiology*. 183:29-33.

35. Motamedi D, Leach TJ, Ishimitsu DN, et al. 2009 Thermal ablation of osteoid osteoma: overview and step-by-step guide. *Radiographics*. 29:2127-2141.
36. Nakatsuka A, Yamakado K, Takaki H, et al. 2009 Percutaneous radiofrequency ablation of painful spinal tumors adjacent to the spinal cord with real-time monitoring of spinal canal temperature: a prospective study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 32:70-75.
37. Peyser A, Applbaum Y, Khoury A, Liebergall M, Atesok K. 2007 Osteoid osteoma: CT-guided radiofrequency ablation using a water-cooled probe. *Ann Surg Oncol*. 14:591-596.
38. Cantwell CP, O'Byrne J, Eustace S. 2006 Radiofrequency ablation of osteoid osteoma with cooled probes and impedance-control energy delivery. *AJR Am J Roentgenol*. 186:S244-248.
39. Cribb GL, Goude WH, Cool P, Tins B, Cassar-Pullicino VN, Mangham DC. 2005 Percutaneous radiofrequency thermocoagulation of osteoid osteomas: factors affecting therapeutic outcome. *Skeletal Radiol*. 34:702-706.
40. Vanderschueren GM, Taminiau AH, Obermann WR, van den Berg-Huysmans AA, Bloem JL, van Erkel AR. 2007 The healing pattern of osteoid osteomas on computed tomography and magnetic resonance imaging after thermocoagulation. *Skeletal Radiol*. 36:813-821.
41. Becce F, Theumann N, Rochette A, et al. 2009 Osteoid osteoma and osteoid osteoma-mimicking lesions: biopsy findings, distinctive MDCT features and treatment by radiofrequency ablation. *Eur Radiol*. 20:2439-2446.
42. Hoffmann RT, Jakobs TF, Kubisch CH, et al. 2010 Radiofrequency ablation in the treatment of osteoid osteoma-5-year experience. *Eur J Radiol*. 73:374-379.
43. Adam G, Neuerburg J, Vorwerk D, Forst J, Gunther RW. 1997 Percutaneous Treatment of Osteoid Osteomas: Combination of Drill Biopsy and Subsequent Ethanol Injection. *Semin Musculoskelet Radiol*. 1:281-284.
44. Wu B, Xiao YY, Zhang X, Zhao L, Carrino JA. 2011 CT-guided percutaneous cryoablation of osteoid osteoma in children: an initial study. *Skeletal Radiol*. 40:1303-1310.
45. Roqueplan F, Porcher R, Hamze B, et al. 2010 Long-term results of percutaneous resection and interstitial laser ablation of osteoid osteomas. *Eur Radiol*. 20:209-217.
46. Gangi A, Alizadeh H, Wong L, Buy X, Dietemann JL, Roy C. 2007 Osteoid osteoma: percutaneous laser ablation and follow-up in 114 patients. *Radiology*. 242:293-301.
47. Streitparth F, Teichgraber U, Walter T, Schaser KD, Gebauer B. 2010 Recurrent osteoid osteoma: interstitial laser ablation under magnetic resonance imaging guidance. *Skeletal Radiol*. 39:1131-1137.
48. Maurer MH, Gebauer B, Wieners G, et al. 2012 Treatment of osteoid osteoma using CT-guided radiofrequency ablation versus MR-guided laser ablation: a cost comparison. *Eur J Radiol*. 81:e1002-1006.
49. Tempny CM, McDannold NJ, Hynynen K, Jolesz FA. 2011 Focused ultrasound surgery in oncology: overview and principles. *Radiology*. 259:39-56.
50. Bazzocchi A, Spinnato P, Maye HAS, Facchini G, Cattani MG, Leonardi M. 2013 Occipital headache. *J Clin Neurosci*. Available online 8 February 2013, in press (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2012.11.004>)

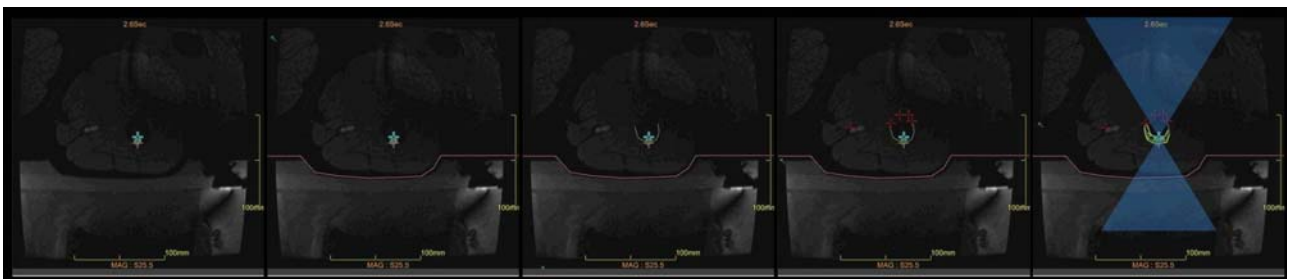
Iconografia

FIGURA 1



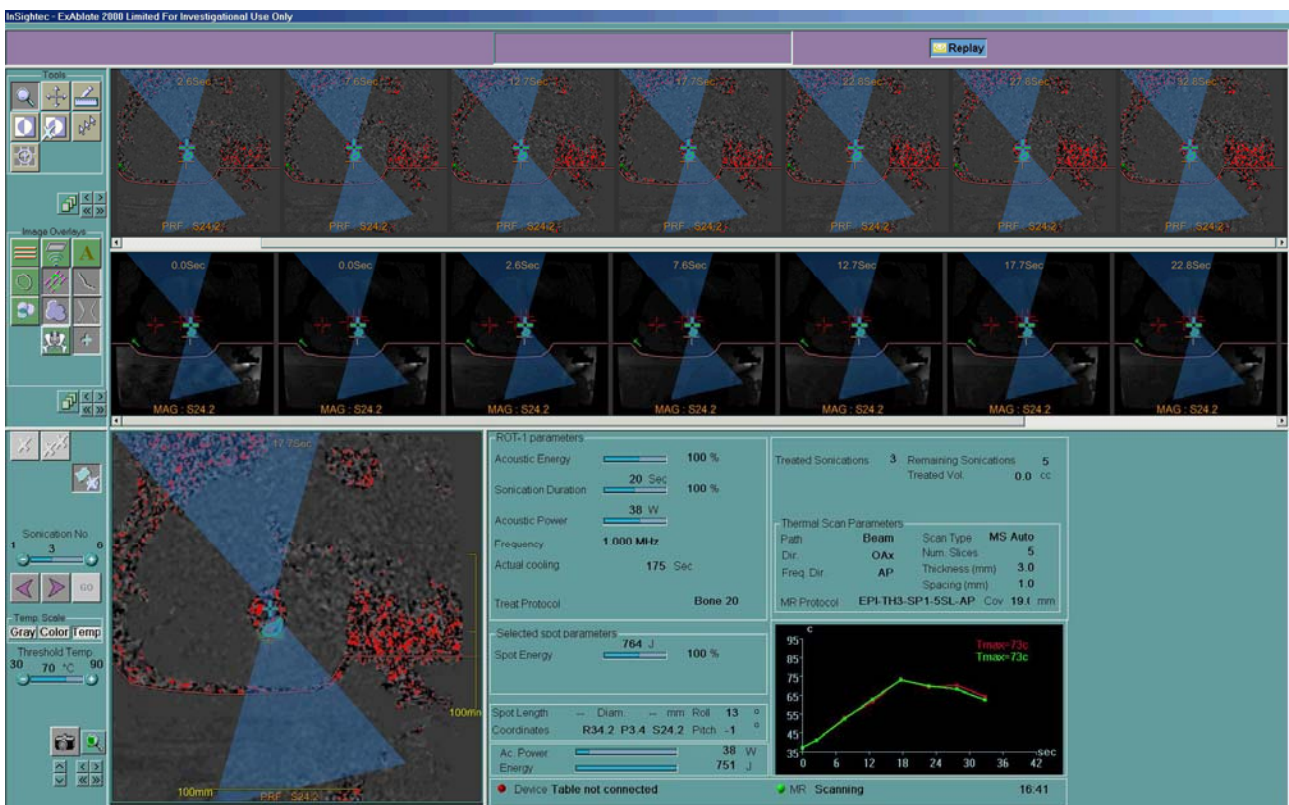
A

Posizionamento sul lettino di trattamento MR-g-FUS di paziente con osteoma osteoide della diafisi femorale, e imaging assiale e sagittale pre-trattamento. Nell'immagine assiale è evidente il target del nidus come punto iperintenso nel contesto della corticale femorale, mentre nella sequenza sagittale oltre al nidus è ben rappresentato l'edema circostante.



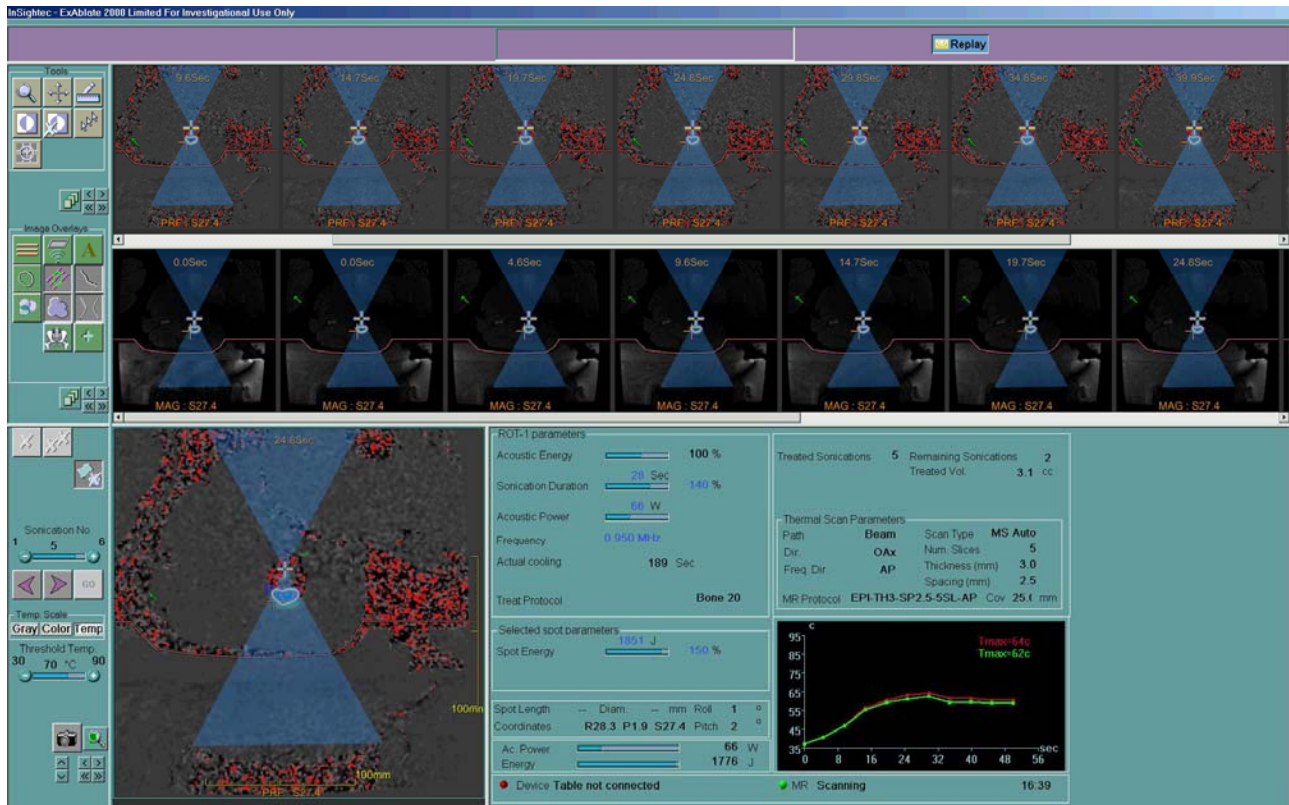
B

Sequenza di immagini che dimostra la pianificazione del trattamento su workstation (da sinistra a destra: target, delimitazione e interpolazione del piano cutaneo, delimitazione della corticale ossea, posizionamento di reperi per monitorare la posizione/immobilità del paziente, delimitazione dell'area critica e programmazione delle sonicazioni).



C

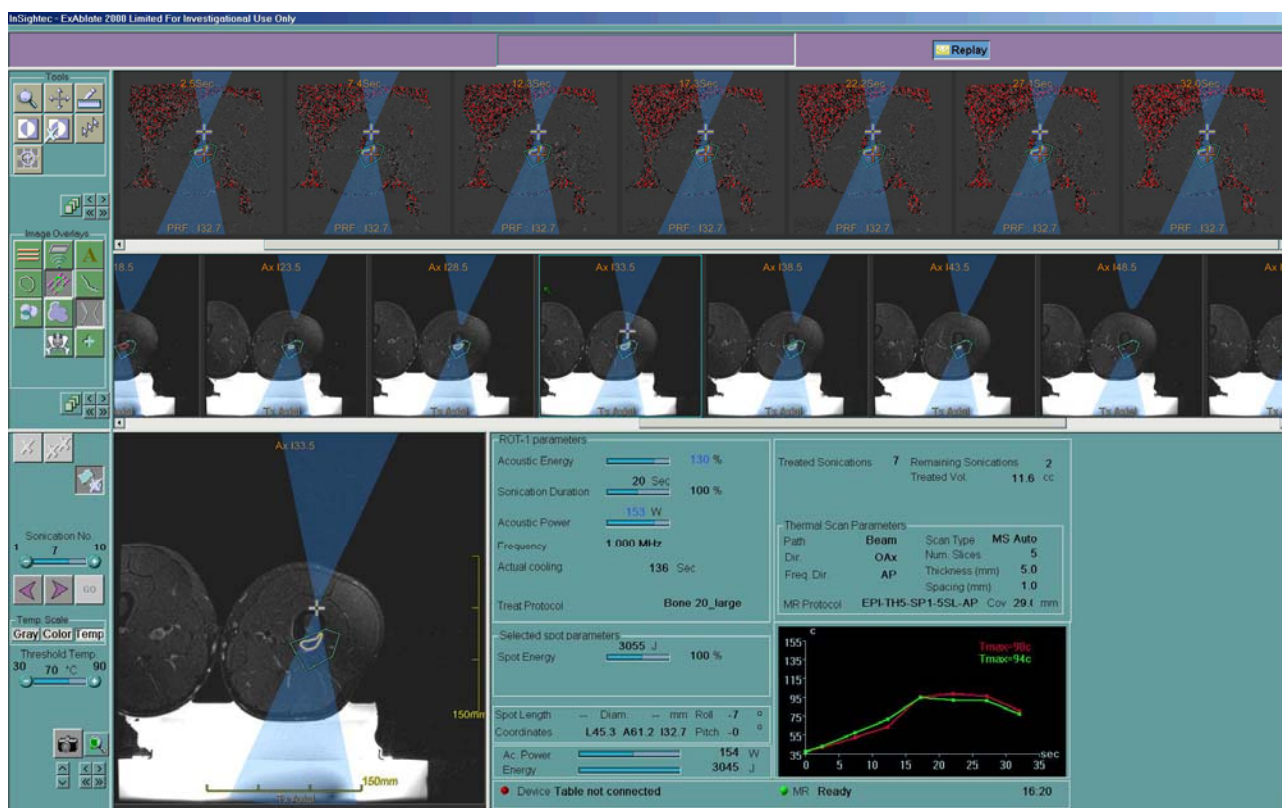
Interfaccia di trattamento. Dall'alto al basso: sequenza/registrazione termometrica, immagini morfologiche, e nella parte inferiore a sinistra a) zoom su mappa termometrica, al centro b) parametri di sonicazione, a destra c) grafico di temperatura (x: tempo, y: temperatura).



D

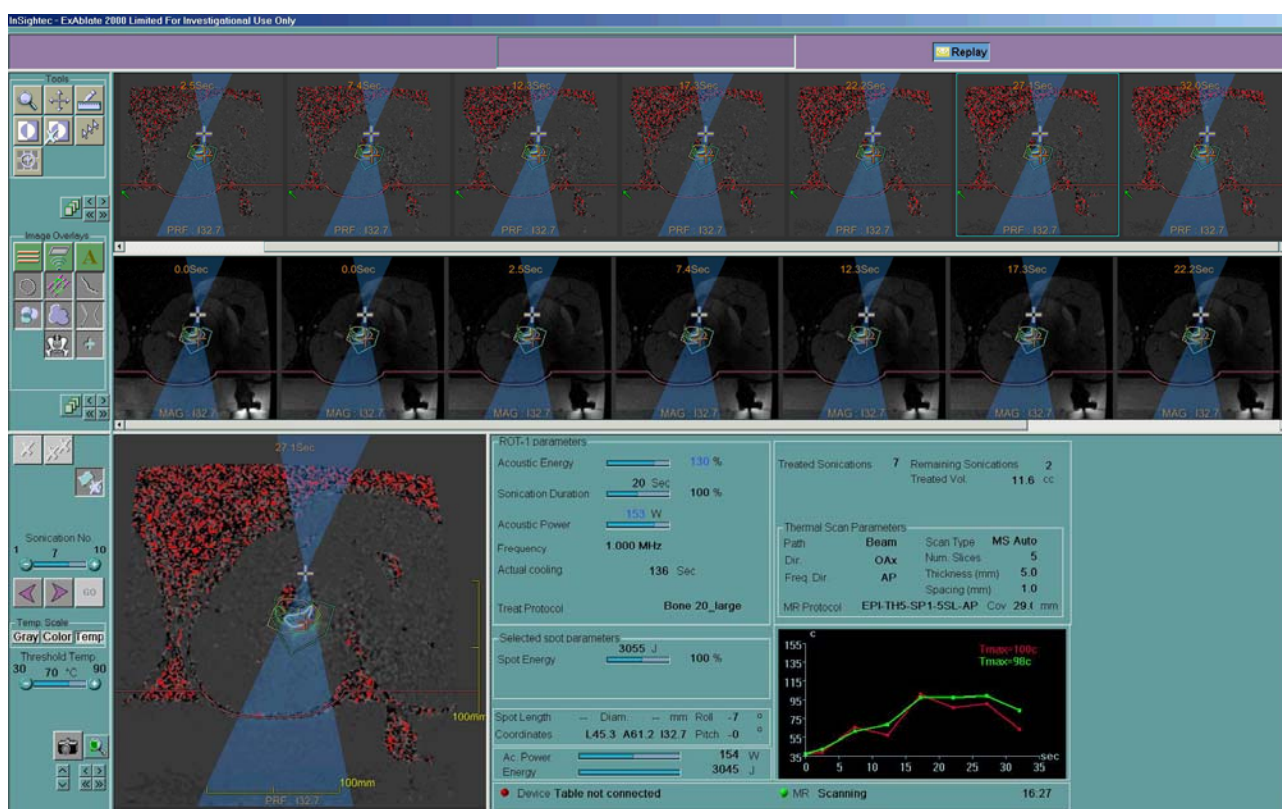
Le aree con pixel verdi e blu, sovrapposte alla mappa termometrica in basso a sinistra, dimostrano l'effetto termico, la deposizione e l'assorbimento di energia sulla superficie del segmento osseo trattato (paziente trattato con MR-g-FUS, con guida MR 1.5 T).

FIGURA 2



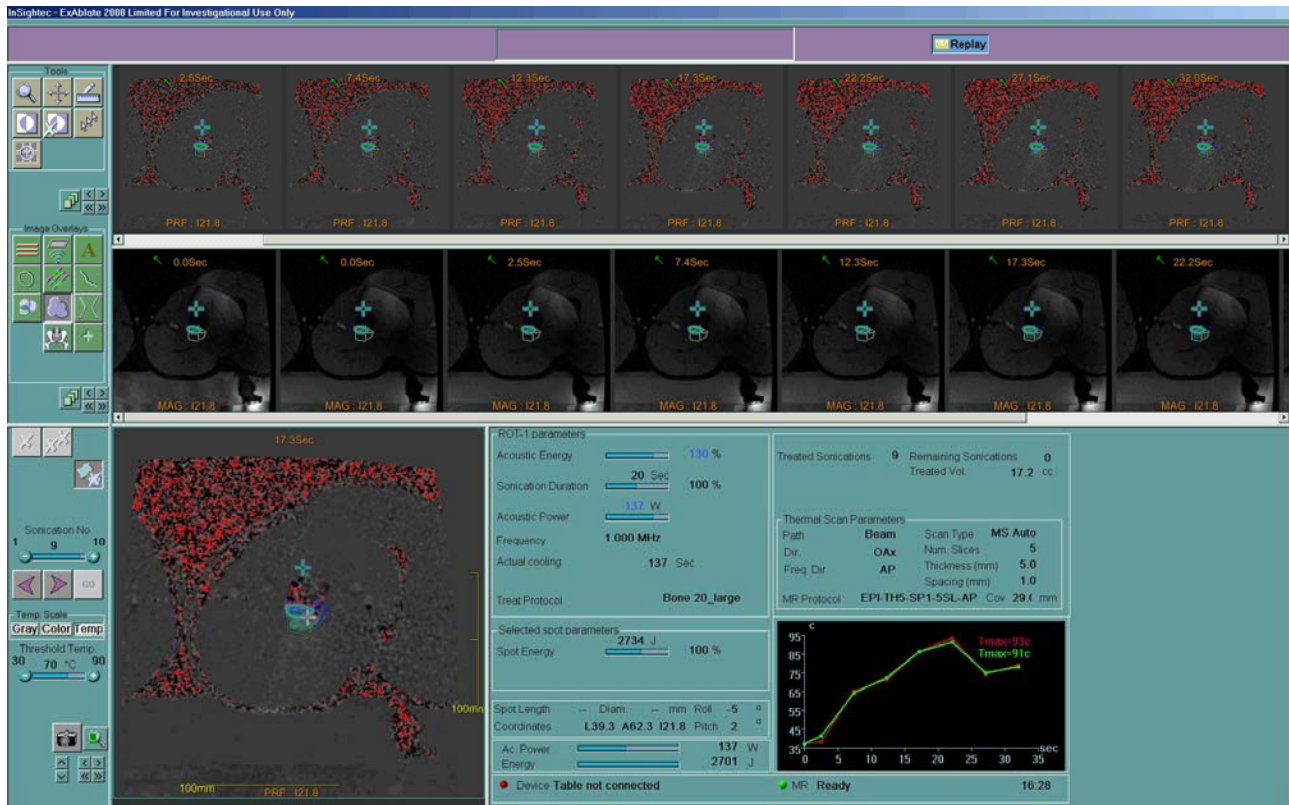
A

MR-g-FUS di osteoma osteoide femorale. In questo caso, e rispetto al precedente presentato, il posizionamento del paziente risulta più agevole e confortevole. In basso a destra la temperatura raggiunta sul punto target (identificabile e ricercato nella sequenza di risonanza selezionata, in basso a sinistra). Allontanando il punto di focalizzazione degli ultrasuoni (simbolo +, nell'immagine in basso a sinistra) dalla superficie della corticale ossea, la superficie target di trattamento, di deposizione di energia meccanica/termica viene proporzionalmente estesa (naturalmente a discapito / con riduzione della concentrazione energetica).



B

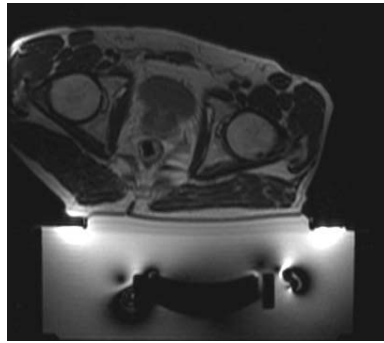
In basso a sinistra, mappa termica con sovrapposizione di tutti gli elementi grafici di pianificazione del trattamento.



C

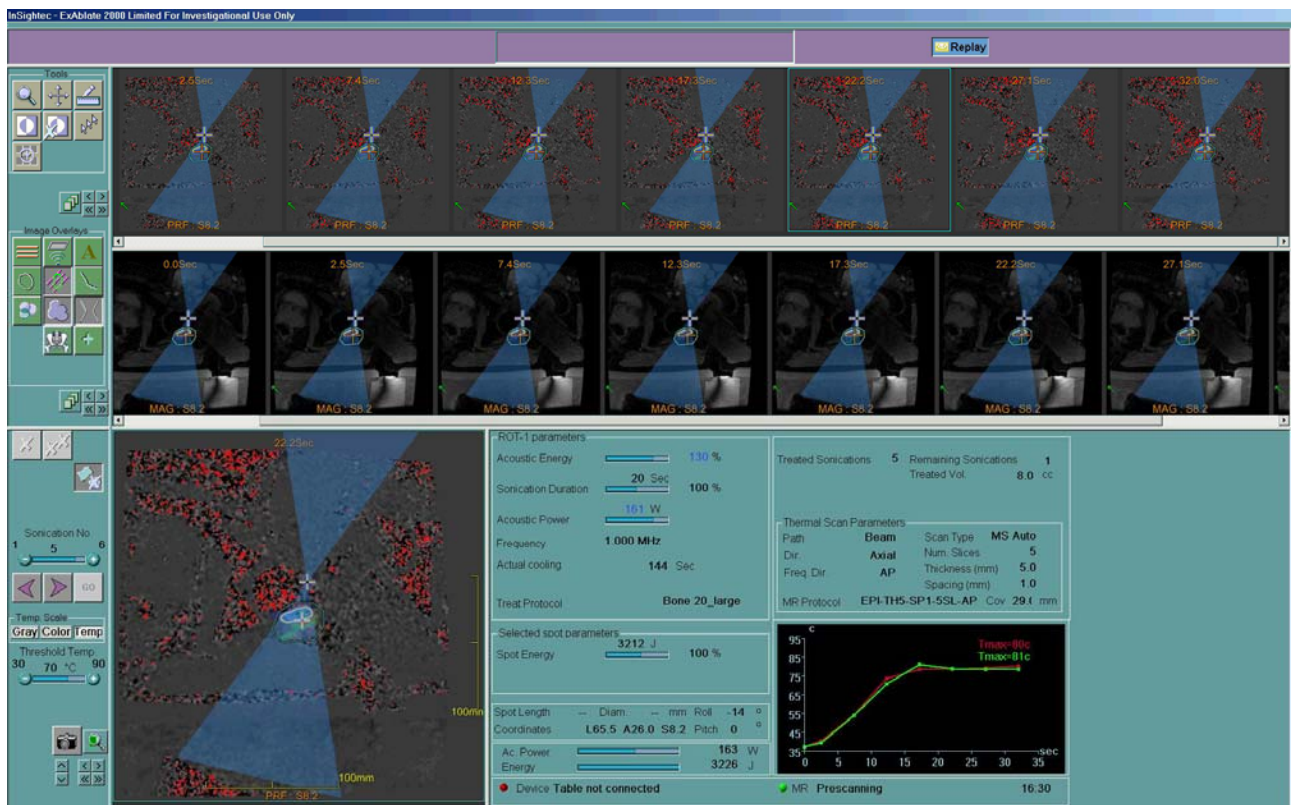
In basso a sinistra, in verde e blu le aree dove è stato raggiunto l'effetto termico (paziente trattato con MR-g-FUS, con guida MR 1.5 T).

FIGURA 3



A

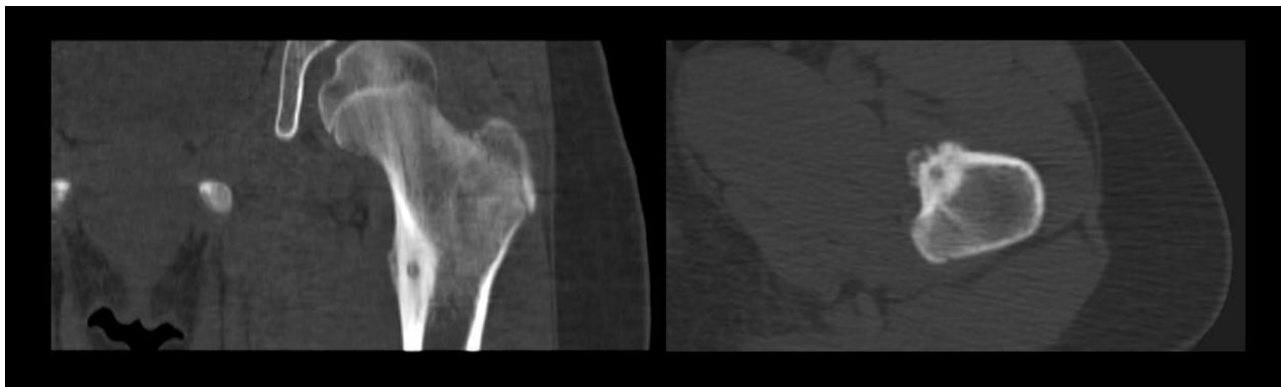
Posizionamento di paziente con osteoma osteoide del femore prossimale.



B

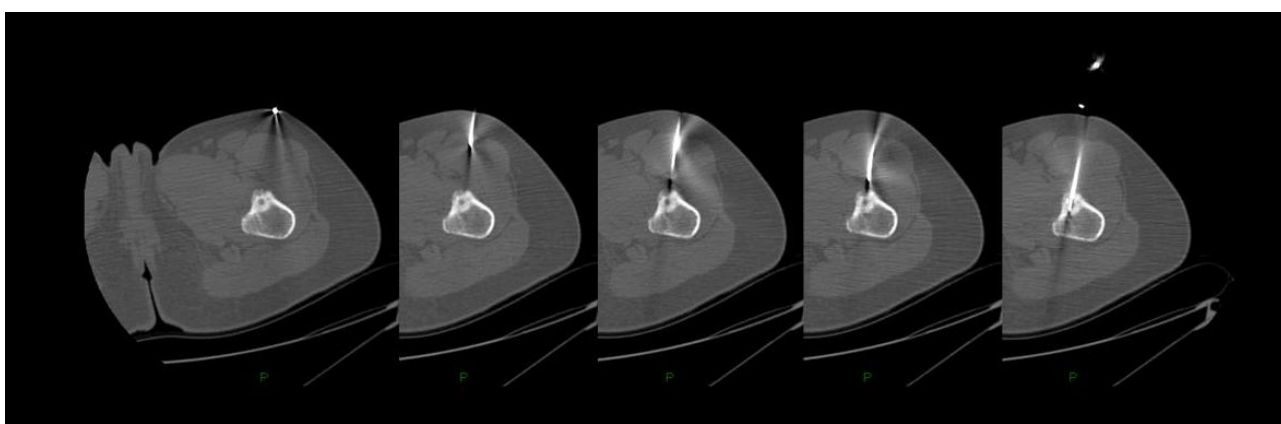
Sonicazione sul target (paziente trattato con MR-g-FUS, con guida MR 1.5 T).

FIGURA 4



A

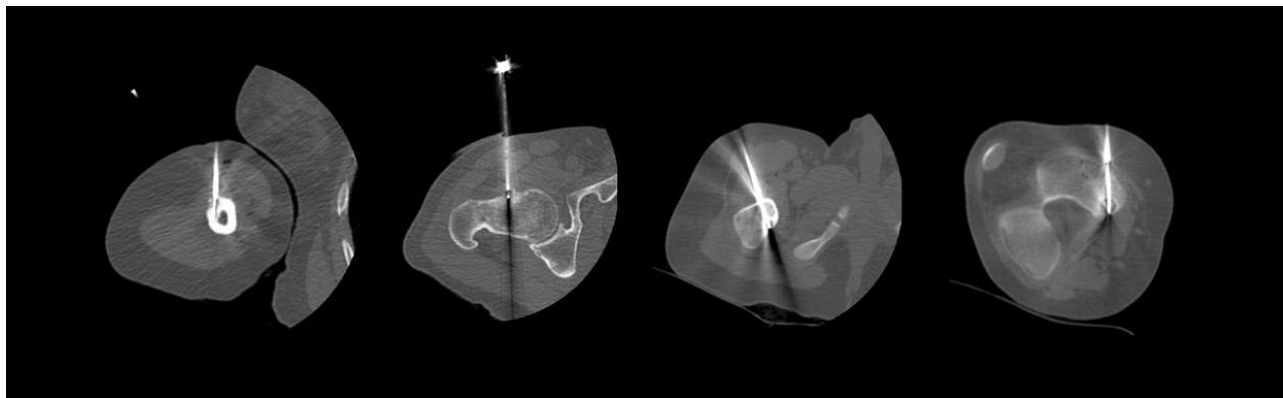
Ricostruzione coronale e immagine assiale CT. Osteoma osteoide del femore prossimale.



B

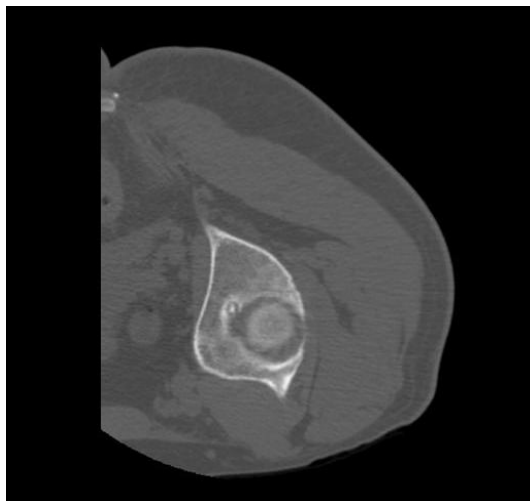
CT-g-RFA. Procedura di posizionamento dell'ago.

FIGURA 5



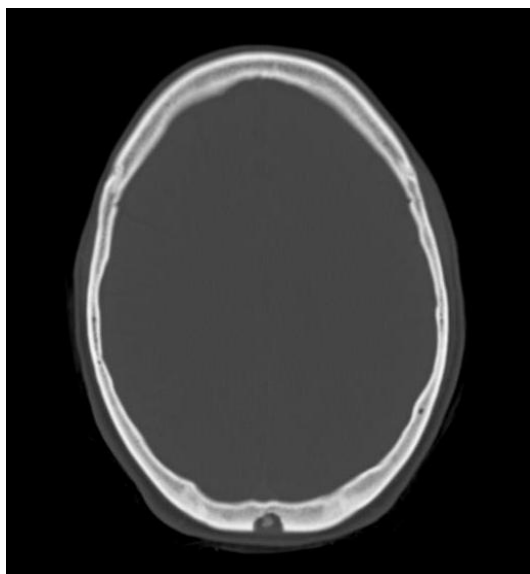
Osteomi osteoidi trattati con CT-g-RFA.

FIGURA 6



A

Localizzazione di osteoma osteoide (acetabolo) non trattabile con MR-g-FUS.



B

Localizzazione di osteoma osteoide (teca cranica) che non trova attuali indicazioni a MR-g-FUS o CT-g-RFA [50].

Riconoscimenti

La mia gratitudine va al Dr Alessandro Napoli, non solamente per il ruolo centrale che riveste in questo studio, ma anche e soprattutto per i suoi preziosi insegnamenti, e la sua amicizia. I miei ultimi ringraziamenti ai miei autorevoli maestri, romani e bolognesi.